

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin

ehem. Direktor: Professor Dr. med. M. Schwab

Häufigkeit und klinische Ursachen der
idiopathischen, symptomatischen und sekundären
P a n m y e l o p a t h i e n
in der II. Medizinischen Klinik der
Freien Universität Berlin
in den Jahren 1959 bis 1966

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Paul Lorenz
Berlin

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin

chem. Direktor: Professor Dr. med. M. Schwab

Häufigkeit und klinische Ursachen der
idiopathischen, symptomatischen und sekundären
P a n m y e l o p a t h i e n
in der II. Medizinischen Klinik der
Freien Universität Berlin
in den Jahren 1959 bis 1966

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Paul Lorenz
Berlin

Referent: Professor Dr. med. H. G. Wolters

Korreferent: Professor Dr. med. Horst Brücher



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fach-
bereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12.10.1971

I n h a l t

	<u>Seite</u>
I. Fragestellung und Untersuchungsvoraussetzungen	1
II. Literaturübersicht, Definition des Begriffs "Panmyelopathie" und Begründung der Auswahlkriterien für diese Arbeit	2
III. Untersuchungsgut und Methodik	6
IV. Ergebnisse	8
V. Diskussion	12
1) Therapeutische Maßnahmen als Ursachen der Panmyelopathie	12
a) Zytostatika, Tuberkulostatika und Antibiotika,	
b) chronische Infekte,	
c) Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen.	
2) Die Rolle der Milz in der Genese der Panmyelopathie	21
a) Zelldepression,	
b) vermehrte Hämolysen,	
c) Bedeutung der mit der Milzvergrößerung einhergehenden Grundkrankheiten: Systemkrankheiten Infektionen	
3) Hämoblastosen als Ursache der Panmyelopathie	25
a) Verdrängung der Normalelemente im Knochenmark,	
b) Hämolysen,	
c) Utilisationsstörungen,	
d) Toxizität des Tumors?	
4) "Essentielle Panmyelopathien"	28
a) fragliche Milzeinflüsse,	
b) Infektionen,	
c) medikamentöse Faktoren,	
d) konstitutionelle Faktoren	

I n h a l t (Fortsetzung)

	<u>Seite</u>
5) Häufigkeitsverteilung in Abhängigkeit von	31
a) Zeit,	
b) Blutgruppenzugehörigkeit,	
c) Alter,	
d) Geschlecht.	
VI. Zusammenfassung	34
VII. Kasuistik	35
VIII. Literaturverzeichnis	45

Fragestellung und Untersuchungsvoraussetzungen

Die Einführung neuer, teils recht aggressiver Medikamente, u. a. in der Zytostatika- und Antibiotika-Gruppe, hat gehäuft zu unerwünschten Nebenwirkungen am hämopoetischen System geführt. Eindrucksmäßig waren diese Ereignisse so hervortretend in der II. Med.

Klinik der Freien Universität Berlin, daß es für notwendig befunden wurde, anhand von objektiven Daten zu überprüfen, in welchem Verhältnis die eben angeführten, zur Panmyelopathie führenden Ursachen zu jenen stehen, die in früheren Jahren pathogenetisch bedeutsam waren.

Die Beantwortung dieser Frage anhand der in der II. Med. Klinik der Freien Universität Berlin in den Jahren 1959 bis 1966 gemachten Beobachtungen wurde mir von Herrn Professor Dr. G r u n z e , der während dieses Zeitraumes für die hämatologischen Untersuchungen verantwortlich zeichnete, übertragen. x)

Das Ergebnis hing entscheidend von der therapeutischen Einstellung der in diesem Zeitraum beteiligten Ärzte hinsichtlich des Zytostatika-Gebrauches ab. Denn wer ein Vorgehen an der Grenze der Toleranzdosis für richtiger hielt als vorsichtiges Einschleichen, riskierte natürlich mehr unerwünschte Nebenwirkungen. Da beide Möglichkeiten des Vorgehens praktiziert wurden und noch heute in der Diskussion stehen, sei als Beurteilungsbasis für diese Untersuchung folgende Feststellung des Herrn Professor Dr. G r u n z e an den Anfang gesetzt:

"In den Jahren 1959 bis 1966 wurden in der II. Med. Klinik der Freien Universität Berlin Zytostatika nicht nach der Druckreyschen Maxime gehandhabt, welche aufgrund experimen-

- x) An der Auswertung der Knochenmarkspunktate und Blutausstriche waren außer Herrn Professor Dr. Grunze seine Mitarbeiter Privatdozent Dr. A. Papageorgiu, Dr. H. J. Kirstädter, Dr. J. Schulz und Professor Dr. H. G. Wolters beteiligt.

teller Daten besagt, daß die Toleranzgrenze, ausgewiesen durch die Leukozytendepression, als Behandlungsbereich sofort anzustreben sei (25). Vielmehr wurde der individuelle Wirkungsbeginn ausgetestet und dann so behandelt, daß die hämatologischen Werte möglichst lange im Normbereich blieben. Dies galt speziell für epitheliale Tumoren, welche selbst bei hohen Dosen nur selten ansprechen."

Literaturübersicht und Definition des Begriffs "Panmyelopathie"

Im Jahre 1888 beschrieb E h r l i c h den Krankheitsfall einer 21-jährigen Frau, die an einer Depression aller drei Reihen des hämopoetischen Systems in der Peripherie und an den dazugehörigen klinischen Erscheinungen wie Anämie, areaktiven Nekrosen der Schleimhäute und hämorrhagischer Diathese litt. Da die Sektion eine Aplasie des blutbildenden Knochenmarks ergab, bezeichnete E h r l i c h dieses Krankheitsbild als aplastische Anämie (29). Einen ähnlichen Fall beschrieb E n g e l im Jahre 1900 (31). Seitdem wurde das Krankheitsbild unterschiedlich benannt. P a p p e n h e i m gebrauchte zum erstenmal den Begriff der "Panmyelophthise" (64). Weit verbreitet ist immer noch die Bezeichnung "aplastische Anämie". Das Wort "Panmyelophthise" weist darauf hin, daß die Ursache des Leidens im Knochenmark liegt. Dieser Name ist jedoch nicht sehr zutreffend, da die Krankheit nicht immer mit einer Phthise des Knochenmarks verbunden ist, sondern, wie spätere Beobachtungen zeigten (13) (49), auch mit einem normoplastischen oder sogar hyperplastischen Knochenmark einhergehen kann. Es ist deshalb besser, den von N a e g e l i geprägten Ausdruck "Panmyelopathie" zu verwenden (47). Er weist ebenfalls auf eine im Knochenmark liegende Ursache hin, präjudiziert jedoch nicht ein bestimmtes Zell- oder Stromaverhalten.

Die Auswahlkriterien für die in der vorliegenden Arbeit analysierten Panmyelopathien seien im folgenden anhand einer kritischen Auseinandersetzung mit den von D r e y f u s (23) aufgestellten Kriterien dargelegt. Er fordert für die chronische idiopathische Panzytopenie:

- 1) Verminderung der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten im peripheren Blut;
- 2) normale Größe von Leber und Milz;
- 3) wechselnder Knochenmarkbefund;
- 4) Fehlen von Hämolysezeichen;
- 5) Unwirksamkeit der üblichen antianämischen Mittel;
- 6) Entwicklung im Laufe mehrerer Monate und Jahre;
- 7) Fehlen einer Ursache.

zu 1) Die Zellverminderung muß alle drei Stränge betreffen. Als kritische obere Werte des peripheren Blutes wurden für diese Arbeit folgende Zahlen willkürlich festgelegt:

Erythrozyten	2,999 Mill./mm ³
Leukozyten (insgesamt)	2.999/mm ³
Granulozyten	999/mm ³
Thrombozyten	99.999/mm ³

Veränderungen, welche nur eine oder zwei Reihen des blutbildenden Systems betreffen, wurden nicht berücksichtigt. Kritisch ist hinsichtlich der Differenzierungsmöglichkeit zu bemerken, daß Panmyelopathien allergischer Genese nur sehr schwer zu erkennen sind, so daß einige wahrscheinlich unter "idiopathisch" eingeordnet worden sind (65). Obgleich isolierte Zytopenien der drei hämopoetischen Reihen nicht berücksichtigt wurden, ist hervorzuheben, daß Panmyelopathien mit der funktionellen Depression einer oder zweier Reihen des blutbildenden Systems beginnen und daß Mono-Zytopenien oder Bi-Zytopenien in eine Panzytopenie übergehen können (47). Angesichts der evtl. langen Entwicklung einer idiopathischen chronischen Panzytopenie ist es verständlich,

daß eine blutbildende Reihe besonders im Anfangsstadium längere Zeit allein beeinträchtigt werden kann (41) (74). Eine sichere Unterscheidung wird deshalb im Initialzustand nicht immer möglich sein.

zu 2) Dieser Punkt der Definition der chronischen idiopathischen Panzytopenie von D r e y f u s hat keine allgemeine Gültigkeit, da eine Hepato-Splenomegalie oft als Symptom einer Grundkrankheit imponiert, die zur Panmyelopathie führt. In dieser Arbeit wurden auch jene Hämoblastosen berücksichtigt, welche peripher eine Panzytopenie nach den oben angegebenen Daten zeigten, obgleich gleichzeitig eine Hepato-Splenomegalie vorhanden war.

H e n n e m a n n beobachtete in einigen Fällen von essentieller Panmyelopathie ebenfalls eine Vergrößerung und Konsistenzvermehrung der Milz, die allerdings nur selten erheblich war. Sie wurde von ihm als Zeichen einer extramedullären Blutbildung aufgefaßt (49). Auch bei Panmyelopathien durch toxische Markschädigungen kommen durch myeloische Metaplasien bedingte Leber-Milz-Vergrößerungen vor (14). Interkurrente Infektionen und die nicht zu vermeidenden zahlreichen Bluttransfusionen werden ebenfalls als Ursache für die Ausbildung eines Milztumors diskutiert (13).

zu 3) Die Knochenmarkbefunde, welche bei der Panmyelopathie beobachtet werden, sind morphologisch sehr verschieden. Einige Autoren nehmen trotz dieser Unterschiede eine einheitliche funktionelle Störung des Knochenmarks, nämlich eine Reifungshemmung an (13) (47).

B u t z e n g e i g e r unterscheidet vier verschiedene Knochenmarkttypen, die verschiedene Grade der Reifungshemmung darstellen sollen:

- 1) das scheinbar normale Mark;
- 2) das unreife Mark ohne wesentliche Verminderung des Zellbestandes, teilweise sogar mit erheblicher Vermehrung der unreifen Elemente (sog. hyperplastisches Mark);

- 3) das zellarme Mark, wobei die normale Hämopoese durch lymphatische oder retikuläre Zellen ersetzt sein kann (retikuläres Mark);
- 4) das Fett-Gallert- und Fasermark (13).

Die Diskrepanz zwischen Hyperplasie im Knochenmark und peripherer Panzytopenie versucht man durch verschiedene Hypothesen zu erklären. Ihre gemeinsame Basis ist die Annahme, daß das Knochenmark normalerweise nur reifere Zellen in die Blutbahn abgibt (65).

zu 4) Wie oben erwähnt, sind bei der Panmyelopathie gewöhnlich keine klinischen Hämolysezeichen zu beobachten. Gelegentlich ist jedoch ein vermehrter Erythrozytenabbau vorhanden (47). Er könnte als Folge der Ausschwemmung von instabilen Erythrozyten mit verminderter Lebensdauer aus dem geschädigten Knochenmark aufgefaßt werden (13).

zu 7) Im Rahmen dieser Arbeit wurden nicht nur die idiopathischen Formen berücksichtigt, sondern auch Panmyelopathien mit bekannter Ursache. Neben der Schädigung des Knochenmarks durch gewerbliche Gifte, wie z. B. Benzol, wurden als Noxen vor allen Dingen Arzneimittel aus der Gruppe der Antibiotika, Zytostatika und Schwermetallpräparate registriert. Die negativen Folgen von Röntgenstrahlen sind seit langem bekannt (13) (47). In etlichen Fällen war die Genese völlig unklar. Nur für sie hat D r e y f u s die Bezeichnung "idiopathisch" gewählt (23).

Die anhand der Dreyfusschen Punkte soeben diskutierten, für diese Arbeit geltenden Selektionskriterien sind kurz und prägnant in der von S c h u l t e n gegebenen Unterteilung der Knochenmarkinsuffizienz zusammengefaßt (74):

- 1). Symptomatische Knochenmarkinsuffizienz.
Bei ihr ist die Blutveränderung nur ein akzidentelles Symptom der Grundkrankheit. Beispiel: Hämoblastose.

2) Sekundäre Knochenmarkinsuffizienz.

Ursachen und auslösender Faktor der Panmyelopathie sind bekannt. Beispiel: Arzneimittelschäden.

3) Essentielle Knochenmarkinsuffizienz.

Ursache unbekannt.

Unter "Knochenmarkinsuffizienz" wird dabei die Gesamtheit der Krankheitsbilder verstanden, welche Beeinträchtigungen der Hämpoese verschiedenster Genese zur Grundlage haben.

Der Begriff "Knochenmarkinsuffizienz" selbst wurde in dieser Arbeit nicht verwendet, da nicht alle Krankheitsbilder, die nach S c h u l t e n zur Knochenmarkinsuffizienz gehören, hier berücksichtigt wurden. Die von S c h u l t e n geprägte Dreiteilung des Krankheitsbildes soll jedoch im Folgenden auch für den Begriff der Panmyelopathie gelten.

Untersuchungsgut und Methodik

Es wurden 2144 Befunde von Sternalpunktaten der II. Med. Klinik der Freien Universität Berlin aus der Zeit vom September 1959 bis Juli 1966 durchgesehen und alle Knochenmarkbefunde mit einer Hypo- oder Aplasie des Knochenmarks aussortiert. Die Aussagekraft einer Sternalpunktion ist jedoch für die Diagnose einer Panmyelopathie unzureichend. Wie schon oben erwähnt, kann der Zellreichtum des Knochenmarks bei der Panmyelopathie verschieden sein. Der Sternalmarkbefund kann auch bei einem Patienten von einer Punktion zur anderen schwanken; mehrere gleichzeitige Punktionen an verschiedenen Stellen können einen wechselnden hyper- hypo- oder sogar aplastischen Markbefund ergeben (41) (47) (77). Die Auswertung der in dieser Arbeit analysierten Fälle gründete sich immer auf mehrere Sternalmarkbefunde und das Ergebnis der Beckenkammbiopsie oder des Obduktionsbefundes.

Da eine Panmyelopathie, wie ausgeführt, nicht immer eine Panmyelophthase voraussetzt, wurden auch alle leukopenischen und thrombopenischen Blutbilder der II. Med. Klinik aus der Zeit vom September 1959 bis Juli 1966 gemäß den auf S. 3 gesetzten Richtwerten ebenfalls ausgewertet, um vom peripheren Blutbild aus auch die Panmyelopathien mit normoplastischem oder hyperplastischem Knochenmark zu erfassen. Obwohl die Insuffizienz Zustände des Knochenmarks durch Hämoblastosen nicht zu den echten Panmyelopathien im Sinne D r e y f u s ' gerechnet werden, wurden diese Fälle trotzdem statistisch berücksichtigt, wenn sie peripher die für diese Arbeit festgesetzten Daten des Blutbildes unterschritten.

Als Ergebnis der Durchsicht der Sternalmarkbefunde oder der peripheren Blutbilder ergaben sich 75 "vermutliche Panmyelopathien". Nach Prüfung der dazugehörigen Krankengeschichten und Vergleich von 2 Sternalmarkbefunden mit den dazugehörigen peripheren Blutbildern (Grenzwerte siehe S. 3) mußten jedoch 56 Fälle als nicht verwertbar aussortiert werden.

Tabelle 1

Kriterien, durch deren Fehlen die 56 Fälle nicht verwertet werden konnten.

Fälle	K.M.	1.Befund	2.Befund	Blutbild
22		hypoplastisch	hypoplastisch 5 normoplastisch 2	keine Zytopenie
3		hypoplastisch	hypoplastisch 1	keine Erythropenie
9		hypoplastisch	-	keine Erythro- und Thrombopenie
11		hypoplastisch	hypoplastisch 4	keine Leuko- und Thrombopenie
5		hypoplastisch	-	keine Leukopenie
4		hypoplastisch	hypoplastisch 1 normoplastisch 3	keine Thrombopenie
2		hypoplastisch	-	keine Erythro- und Leukopenie

Es verblieben also nur 19 Fälle, die klinisch und morphologisch die oben definierten Kriterien einer Panmyelopathie erfüllten und deshalb in dieser Arbeit ausgewertet werden konnten.

E r g e b n i s s e

Tabelle 2

Ursachen der Panmyelopathien

Fall I - VII sekundäre -	Fall I a - VI a symptomatische -	Fall I b - VI b idiopathische Formen
Strahlen- therapie 2	Hämoblastosen 4	6
Medikamente 5	splenogene Markhemmung 2	

Tabelle 3

Ursachen der symptomatischen Panmyelopathien
zusammen mit der begleitenden Grundkrankheit

<u>Fall</u>	I a	Hypersplenie
	II a	Hypersplenie
	III a	Retikuloze
	IV a	Erythroleukose
	V a	Plasmozytom
	VI a	Lymphadenose

Tabelle 4

Gruppen der Pharmaka und die Zahl der durch sie
verursachten sekundären Panmyelopathien

Zytostatika	3
Antibiotika	1
Tuberkulostatika	1

Tabelle 5

Ursachen der sekundären Panmyelopathien zusammen mit der jeweiligen Grundkrankheit. Die Ursachen, von denen eine geringere Mitbeteiligung vermutet wird, sind in Klammern gesetzt.

Fall	Grundleiden	Ätiologie
I	Tuberkulose	INH (Cycloserin)
II	Lymphogranulomatose	Natulan (Strahlentherapie)
III	Retothelsarkom	Paraxin (Endoxan)
IV	Lymphadenose	Endoxan (Paraxin)
V	Lymphogranulomatose	Strahlentherapie (Endoxan, Trenimon)
VI	Retothelsarkom	Strahlentherapie (Endoxan)
VII	Lymphadenose	Endoxan (Trenimon, TEM)

Tabelle 6

Gegenüberstellung von Ursachen der Panmyelopathien und dem anatomischen Markbefund

Ursache	Knochenmarkbefund und Zahl der Fälle	
Hämoblastosen	hyperplastisch	2
	normoplastisch	2
Hypersplenie	hyperplastisch	1
	hypoplastisch	1
Strahlentherapie	hypoplastisch	2
Medikamente	hypoplastisch	5
	normoplastisch	2
	hypoplastisch	4

Die 19 Panmyelopathien wiesen die verschiedensten Markbefunde auf. Eine Beziehung zwischen den genetischen Faktoren und dem jeweiligen Knochenmarkbefund ergab sich dahingehend, daß bei den sekundären und essentiellen Formen eine Hypoplasie vorherrschte, während die symptomatischen Formen - meist Hämoblastosen - einen hyperplastischen Knochenmarkbefund aufwiesen. Diese

Hyperplasie war jedoch nicht mit einer physiologischen normalen Überproduktion der regulären Blutbildung im Knochenmark zu vergleichen. Vielmehr handelte es sich um eine Wucherung pathologischer Zellelemente (einförmige Hyperplasie), die die normale Blutbildung beeinträchtigten.

Eine deutliche Geschlechtsbevorzugung war nicht zu erkennen. Unter den 19 Patienten waren 9 Männer und 10 Frauen. Schlüsselte man jedoch die Geschlechtszugehörigkeit nach symptomatischen, sekundären und essentiellen Formen auf, so war unter einschränkender Berücksichtigung der geringen Zahl der Fälle bei den symptomatischen Panmyelopathien eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts zu erkennen, während bei den weiblichen Patienten die sekundären Formen überwogen und bei den essentiellen Formen beide Geschlechter gleichmäßig beteiligt waren.

Tabelle 7

Geschlechtszugehörigkeit der symptomatischen, sekundären und essentiellen Formen.

Fall I - VII sekundär		Fall I a - VI a symptomatisch		Fall I b - VI b idiopathisch	
männlich	2	männlich	4	männlich	3
weiblich	5	weiblich	2	weiblich	3

Betrachtete man die Blutgruppeneigenschaften der Fälle im ABC-System und im Rh-System, so war eine scheinbare Bevorzugung der Blutgruppe A und des positiven Rhesus-Faktors zu erkennen. Da jedoch 40 % der weißen Rasse die Blutgruppe A und ca. 80 % einen

positiven Rhesus-Faktor haben, ist der Aussagewert dieser Feststellung unter Berücksichtigung der geringen Zahl der Fälle fragwürdig.

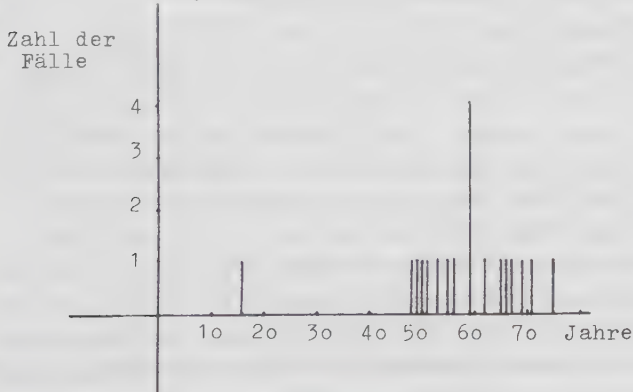
Tabelle 8

Blutgruppenzugehörigkeit der symptomatischen, sekundären und essentiellen Formen

Blutgruppe	symptomatisch	sekundär	essentiell
ARh	3	2	2
Arh	1	2	1
BRh	1	1	-
Brh	-	-	1
ORh	1	1	2
Orh	-	1	-

Tabelle 9

Altersverteilung der Panmyelopathien. Eine Häufung zwischen dem 48. und 75. Lebensjahr mit Kulminationspunkt in der zweiten Hälfte des 50. und in der Mitte des 70. Lebensjahres ist zu erkennen.



Im Todesjahr oder im Jahr der letzten Entlassung war der jüngste Patient 16 Jahre und der älteste Patient 75 Jahre. Das mittlere Alter aller 19 Fälle betrug 57,3 Jahre.

D i s k u s s i o n

Jetzt mögliche ätiologische Untersuchungen mittels immunologischer und Isotopenmethoden fehlen noch weitgehend, da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, zurückgehend bis in das Jahr 1959.

Oft war es sehr schwierig oder unmöglich, einzelne Faktoren als alleinige Ursache für eine Panmyelopathie verantwortlich zu machen und andere gleichzeitig wirkende auszuschließen. Bei den symptomatischen und sekundären Formen konnte die Ursache oft nur vermutet werden. So konnte z. B. bei einer Panmyelopathie, die unter der Therapie mit zwei verschiedenen Pharmaka aufgetreten war, die Wirkung dieser beiden Noxen nicht getrennt werden, da das Knochenmark auf verschiedene toxische Einflüsse nicht mit ebensovielen spezifischen Reaktionen antworten kann. Ebenso konnten symptomatische Formen auch sekundär beeinflusst werden, wenn z. B. eine Panmyelopathie von vermutlich hämoblastischer Genese unter zytostatischer Therapie auftrat.

Panmyelopathien therapeutischer Genese

Die schädigenden Nebenwirkungen von therapeutischen Maßnahmen (Medikamente, Strahlen) auf das blutbildende System sind seit langem bekannt. Von den Medikamenten treten in der Literatur und in unseren Fällen besonders Zytostatika und Antibiotika wie z. B. Chloramphenicol (36) (72) mit ihrer negativen Wirkung auf das blutbildende System hervor. In einer von S c o t t und Mitarbeitern aufgestellten Untersuchung über die Genese von 607 Panmyelopathie-Fällen war in 4,3 % der Fälle Chloramphenicol allein und in 10,9 % der Fälle Chloramphenicol zusammen mit anderen Pharmaka für die Knochenmarkschäden verantwortlich (78). Der genaue Wirkungsmechanismus, durch den das Knochenmark dabei geschädigt wird, ist jedoch noch nicht bekannt (3).

M o e s c h l i n weist darauf hin, daß in ca. 1 : 50.000 bis 1 : 20.000 der mit Paraxin behandelten Fälle, bei Überdosierung sogar noch häufiger, eine aplastische Anämie auftritt (61).

Zwei in der Kasuistik beschriebene Fälle sollen als Beispiele für durch Therapiemaßnahmen induzierte Panmyelopathien dienen.

Fall I

Ursache der Panmyelopathie: INH- und Cycloserin-Therapie, Grundkrankheit (Tuberkulose)

Das blutbildende Knochenmark war hier wie auch in den übrigen therapeutisch verursachten Fällen hypo- bzw. aplastisch. Dieser morphologische Zustand des blutbildenden Knochenmarks ist meistens nach Einwirkung von Medikamenten oder anderen Noxen, seien sie toxischer oder allergischer Wirkungsweise, zu beobachten (65).

Der Patient erhielt ca. 1 Jahr vor seiner Aufnahme in die II. Med. Klinik der Freien Universität Berlin INH in unbekannter Dosis in einem auswärtigen Krankenhaus. Während seines Aufenthaltes in der II. Med. Klinik wurden 57 g INH über einen Zeitraum von 8 1/2 Monaten gegeben.

Verschiedene Autoren konnten aufgrund ihrer klinischen Beobachtungen der INH-Therapie einen entscheidenden negativen Einfluß auf das periphere Blutbild und das Knochenmark der behandelten Patienten nicht feststellen (4) (34) (37) (87). B a h r s untersuchte bei 322 Patienten alle Nebenwirkungen, die unter INH-Langzeittherapie auftraten, und konnte niemals eine Blutbildveränderung erkennen, die an einen Knochenmarkschaden denken lassen könnte (4). Vereinzelt sind isolierte Thrombopenien mit Ausbildung einer Purpura Thrombopenica beobachtet worden (92). W i n t r o b e und S c o t t

erwähnten über die knochenmarkschädigenden Agentien in ihren Aufstellungen nicht das INH (78) (93).

M i e l k e hat jedoch einen Fall von aplastischer Anämie nach INH-Medikation beschrieben (60). Hier konnte aber das INH nicht allein als Hauptursache der isolierten Erythroblastophthase verantwortlich gemacht werden.

In unserem Fall gestaltete sich die Diskussion über eine Beteiligung des INH an der Ätiologie der Panmyelopathie schwierig, da gleichzeitig noch andere Medikamente verabreicht wurden (wie z. B. Cycloserin), über deren Beeinflussung der Hämatopoese nichts bekannt ist.

Auffällig war, daß durch 5 Bluttransfusionen das Blutbild nicht verbessert werden konnte. Eine ambulante Chemotherapie mit INH mußte wegen weiterer Verschlechterung der Blutbildverhältnisse abgebrochen werden.

Diese Überlegungen und der direkte zeitliche Zusammenhang zwischen INH-Therapie und depressiven Veränderungen des peripheren Blutbildes und dann auch des Knochenmarks berechtigten, in der INH-Therapie eine Hauptkomponente der Schädigung des Knochenmarks zu sehen. Ob die Cycloserin-Therapie die Ursache des dabei beobachteten Leukozytensturzes war und ob das Cycloserin an der Entwicklung der Panmyelopathie beteiligt war, konnte nicht entschieden werden. Das periphere Blutbild bot schon vor Beginn der INH-Therapie pathologische Werte. Zu diesem Zeitpunkt war seit ca. einem Monat eine Lungentuberkulose bekannt. Der Sputumbefund war positiv, die Resistenzverhältnisse normal. Zunächst war zu überlegen, ob die Tuberkulose überhaupt als primäre Erkrankung in der Kombination Tuberkulose - Panmyelopathie bestanden hat oder ob die Entstehung der Tuberkulose sekundär durch eine beginnende Panmyelopathie begünstigt worden war. Die Angaben im Schrifttum über diese Frage waren sehr unterschiedlich. Auf der einen Seite sollten foudroyant verlaufende Allgemeininfektionen beim Bestehen einer

Panmyelopathie zum größten Teil als sekundär aufzufassen sein (13) (41) (47), auf der anderen Seite wurde jedoch auch die Möglichkeit einer infektiösen Genese der Panmyelopathie vor allem bei chronischen Infektionen, wie z. B. bei Tuberkulose, erwogen (13) (41) (8). Verschiedentlich wurde besonders auf die tuberkulöse Genese der isolierten Verminderungen der drei Zellreihen hingewiesen (10) (51) und auch durch eine Kasuistik beschrieben (62). Zur Erklärung der tuberkulösen Genese sind mehrere Hypothesen aufgestellt worden (10):

- 1) Der Tuberkelbazillus kann sich im blutbildenden Knochenmark selbst festsetzen und dadurch das blutbildende System zerstören;
- 2) Der Tuberkelbazillus kann durch seine Toxine das hämopoetische System indirekt treffen;
- 3) Bei einer Milztuberkulose kann die Milz einen hemmenden Einfluß auf das Knochenmark ausüben (27) (50) (51).

Die Milz braucht jedoch nicht unbedingt selbst befallen zu sein (51). Vielleicht ist sogar die Lokalisation, nämlich der Befall der Milz, für die Entwicklung der Panmyelopathie wichtiger als der tuberkulöse Infekt (11). Die erste Hypothese konnte für den vorliegenden Fall abgelehnt werden, da sich sowohl im Sternalpunktat als auch im Beckenkampfpunktat und im bei der Sektion gewonnenen Mark der langen Röhrenknochen histologisch keine tuberkulöse Reaktion erkennen ließ. Auch die dritte Hypothese war in diesem Fall nicht wahrscheinlich, da das Knochenmark weder Zeichen einer Ausschwemmungsstörung noch einer Reifungsstörung aufwies. Man mußte wohl annehmen, daß die toxische Einwirkung von seiten der Tuberkulose zu einer latenten Knochenmarkinsuffizienz geführt hatte, die durch die Medikation manifest wurde und die wiederum die miliare Aussaat der Tuberkulose in die linke Niere, in die Milz und in die Leber begünstigt hatte. Das vorgeschädigte Mark konnte der Infektausbreitung kaum

starken Widerstand leisten wegen des verminderten leukozytären Abwehrapparates (47), so daß hier die Erklärung für den foudroyant verlaufenden Prozeß zu finden war.

Fall II

Ursache der Panmyelopathie: Natulan, Strahlentherapie

Alle Zytostatika schädigen aufgrund der therapeutisch gewünschten Wirkung auf die proliferierenden Zellen auch die nicht malignen Zellen. Besonders die Zellen mit starker Proliferationstätigkeit wie das bluthbildende Gewebe sind betroffen (39) (59) (91). Hier werden die einzelnen Zellreihen in unterschiedlicher Reihenfolge vermindert: zuerst die Lymphozytopoese, die Granulozytopoese, die Thrombozytopoese und zuletzt die Erythrozytopoese (38). Diese Reihenfolge kann von Präparat zu Präparat etwas schwanken (42). Trotzdem kann bei bestimmten Präparaten eine gewisse Wirkungselektivität beobachtet werden. Sofort und intensiv wirkende Zytostatika treffen vorwiegend die Lymphozytopoese, während die verzögert wirksam werdenden Präparate depressiver auf die Granulozytopoese und auf die Plasmazellen wirken (39). Trenimon und TEM, die zur Gruppe der Aethylenimine gehören, hemmen infolge der intensiven Freisetzung ihrer Wirkgruppen stark alle proliferierenden Zellen. In der Hämpoese werden vor allen Dingen die Lymphozytopoese und die Granulozytopoese beeinträchtigt (40). Die maximale Wirksamkeit setzt vom 17. - 19. Tag nach Therapiebeginn ein.

Endoxan, ein verzögert wirksam werdendes Zytostatikum, bewirkt nach den üblichen therapeutischen Dosen mäßige Leukopenien zwischen 1000 und 2000, die jedoch gut reversibel sind (9) (25) (59). Bei hoher Dosierung können Markaplasien entstehen (59). Die Knochenmark-

aplasien sind die häufigsten Ursachen der unter der zytostatischen Therapie im peripheren Blutbild auftretenden Panzytopenie (42). Einige Autoren haben bei wiederholten Zytostatika-Kuren eine steigende Empfindlichkeit des Knochenmarks auf das Zytostatikum beobachtet (63). Diese Erscheinung konnte in unseren Fällen nicht beobachtet werden.

Im geschilderten Fall setzte die Therapie mit dem Zytostatikum Natulan die erste Schädigung des blutbildenden Systems. Das zeigte die unter der Therapie einsetzende Anämie. Die Leukozyten und Thrombozyten bewegten sich dabei an der unteren Grenze der Norm.

Dem INH, das während des ersten stationären Aufenthaltes zur Therapie verwendet wurde, konnte hier keine unmittelbare kausale Bedeutung beigemessen werden, da das Blutbild vor und nach der Therapie völlig normal war und auch die Sternalpunktion ein normales Knochenmark zeigte.

Bei einer Gesamtdosis von 5,25 g Natulan in 5 Monaten war ein toxischer Faktor in der Genese dieser Panmyelopathie sicher. Der Sternalmarkbefund zeigte danach eine völlige Markaplasie mit der dabei häufig zu findenden Vermehrung der Gewebsbasophilen, wie sie nach schweren toxischen Schäden des Knochenmarks, insbesondere nach Strahlenschäden und zytostatischer Behandlung, gesehen wird. Ebenso sprach die mangelhafte leukozytäre Demarkierung der Nekrosen im autoptisch gewonnenen Lungengewebe für eine toxische Verminderung der Zellreaktion.

Eine entscheidende Rolle in der Genese dieser Panmyelopathie kam hier noch der Bestrahlung mit Tele-Kobalt zu. Das hämopoetische System ist durch ionisierende Strahlen leicht zu schädigen; da es als das strahlenempfindlichste Gewebe des Organismus gilt (13). Im peripheren Blutbild

werden bei Einwirkung von ionisierenden Strahlen zuerst die Lymphozyten, dann in folgender Reihenfolge die Leukozyten, Erythrozyten, Riesenzellen, Retikuloendothelzellen und schließlich die Plasmazellen betroffen (85). Die Erythrozytopoese soll jedoch ebenso empfindlich sein wie die Granulopoese, jedoch sollen sich die Schäden an der Erythrozytopoese schneller ausgleichen können (6). Der bestrahlte Knochenmarkabschnitt reagiert nach einem Schwund der blutbildenden Zellen mit einer Wucherung des Zwischengewebes und wird aplastisch (13). Allerdings sind die reiferen Zellen stärker betroffen, so daß die Sensibilität der unreifen Zellen geringer erscheint (13). In vielen Fällen läßt sich eine Manifestation der durch ionisierende Strahlen verursachten Pannmyelopathie erst nach längerer Zeit erkennen (11) (54).

Tabelle 10

Blutbildveränderungen im Fall II unter Natulan-Therapie

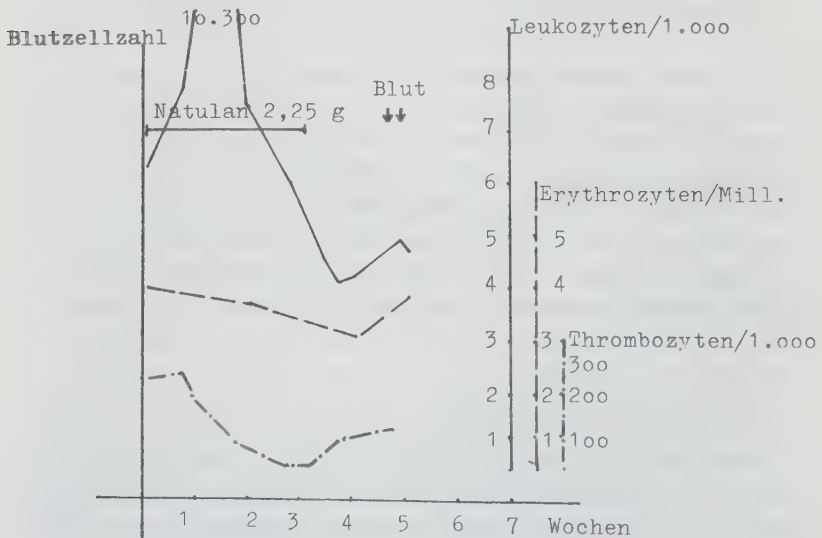
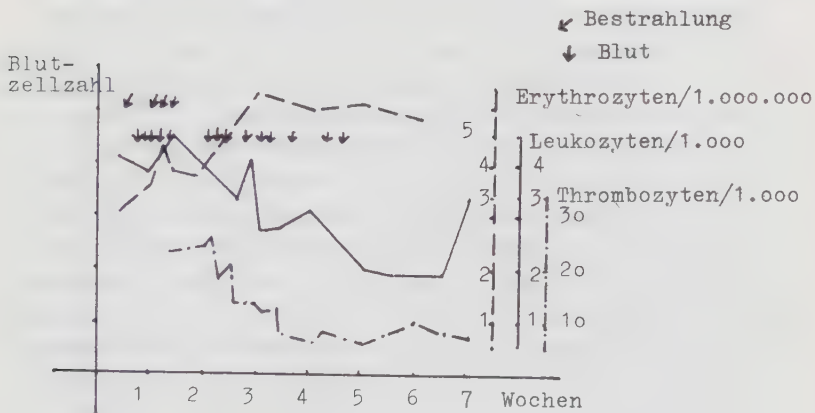


Tabelle 11

Blutbildveränderungen unter Strahlentherapie bei Fall II



Im vorliegenden Fall trat die Depression der Leuko- und Thrombozytopoese ca. eine Woche nach Beginn der ersten Sitzung auf. Sicherlich reagierte das Knochenmark durch die schon oben erwähnte Zytostatika-Schädigung wesentlich empfindlicher auf die Bestrahlung, da diese Tele-Kobalt-Bestrahlung des Mediastinums mit einer Oberflächendosis von 1200 R nach vier Sitzungen ein gesundes Knochenmark nicht so stark beeinträchtigt hätte. Der Sternalmarkbefund des vier Tage vor dem Tode gewonnenen Sternalpunktates, der eine völlige Markaplasie zeigte, war jedoch mit Vorsicht auf das übrige blutbildende Knochenmark zu übertragen. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß Strahlenschäden des Knochenmarks streng örtlich auf den bestrahlten Bezirk begrenzt blieben (81). Da in diesem Fall das Sternalpunktat aus einem bestrahlten Knochenmarkabschnitt entnommen wurde, sind Zweifel an einer generalisierten Markaplasie sicher

angebracht. Nach der Sektion ergab jedoch die histologische Untersuchung des Knochenmarks aus Sternum, Wirbelkörper und Femur einen gleichlautenden morphologischen Befund; nämlich eine erhebliche Zellverarmung mit herdförmiger Fibroplasie. Aufgrund dieses Befundes konnte eine vollständige generalisierte Aplasie des blutbildenden Knochenmarks bewiesen werden. Er zeigte aber auch, daß die Bestrahlung allein nicht für die Panmyelopathie verantwortlich zu machen war, da ja auch die nicht bestrahlten Knochenmarkbezirke eine Aplasie boten. Sicher erfuhr aber das gesamte blutbildende System neben einer Schädigung durch die zytostatische Therapie auch eine Strahlenschädigung. Nach der ersten Bestrahlung reagierte das Knochenmark mit einem Anstieg der Granulozyten. Die Höhe dieses Anstiegs soll zugleich ein Maßstab für die Stärke der Strahlenschädigung sein (81) (82). Im vorliegenden Fall stiegen die Granulozyten, die bei Beginn der Bestrahlung 87 % der Leukozyten ausmachten, auf 93 % an. Diese Veränderungen des peripheren Blutbildes wurden im Tierversuch unmittelbar nach Bestrahlung des Knochenmarks beobachtet (81) (82). Ein initialer Abfall der Lymphozyten, wie er ebenfalls in diesen Versuchen beobachtet wurde, mit später erfolgreichem Wiederanstieg über den Anfangswert hinaus, war in unserem Fall nicht zu erkennen. Wenn der Granulozytenanstieg als Ausdruck des durch die Bestrahlung gesetzten Schadens gelten kann, war die Beeinträchtigung des Knochenmarks durch die Bestrahlung in diesem Fall recht gering. Die Ursache dieser Panmyelopathie war das Zusammenwirken der zytostatischen Therapie und der Bestrahlung. Bei Berücksichtigung dieser Überlegungen in Verbindung mit der Gesamtdosis der Zytostatika-Therapie war diese als Hauptursache der Panmyelopathie zu betrachten.

Panmyelopathien bei Hypersplenie

In zwei Fällen ließ sich bei grober Beurteilung keine Ursache der Panmyelopathie erkennen. Bei genauer Prüfung fiel jedoch auf, daß diese Fälle nicht in allen Punkten mit den Kriterien, die nach D r e y f u s (23) zum Bild der idiopathischen Panmyelopathie gehören, übereinstimmen. In beiden Fällen war ein deutlicher Milztumor und Zeichen der Hämolyse zu erkennen. Besonders der Milztumor ließ bei bestehender peripherer Verminderung der Blutzellen an eine Beeinflussung des Knochenmarks durch die Milz denken. Die depressorische Wirkung der Milz auf das blutbildende Knochenmark wird im Schrifttum sehr unterschiedlich definiert. Die Schwierigkeit liegt vor allen Dingen darin, daß es sich nicht um ein einheitliches Krankheitsbild handelt, da viele Milztumore unterschiedlicher Genese eine Markhemmung verursachen können. Das trifft auch für infektiöse Grundkrankheiten wie Typhus, Malaria oder Milztuberkulose undluetische Perisplenitis zu. In neuerer Zeit haben sich die Ansichten über die Pathogenese dieses Krankheitsbildes geändert. Die Existenz eines humoralen Stoffes, der von der Milz abgegeben die Blutbildung reguliert, wird von vielen Autoren postuliert (18) (19) (47) (50) (53) (68). Diese Annahme wurde durch Experimente erhärtet, bei denen Milzextrakte auf das Blutbild von Versuchstieren oder auf menschliche Knochenmarkzellkulturen depressive Einflüsse ausübten (1) (2). K o s z e w s k i übertrug das Blut von Patienten mit chronischer Panzytopenie auf menschliche Versuchspersonen und konnte dabei einen zytopenischen Effekt im Blutbild der Versuchspersonen beobachten, ohne daß Antikörper oder andere immunologische Faktoren im transfundierten Blut nachgewiesen werden konnten (53).

Seit kurzem vermutet man auch in dem Zustand des Hypersplenismus eine Erkrankung der retikulohistiozytären Zellverbände. In diesem Zustand produziert die Milz entartete Proteine, die dem Gamma-Globulin-Komponent-System angehören und aggressive Eigenschaften gegen die korpuskulären Elemente des Blutes richten, die dann der Eliminierung aus der Blutbahn anheimfallen (27). Deshalb ist es vielleicht besser, den Ausdruck der Hypersplenie zu gebrauchen, da die Wirkung der Milz nicht nur auf das Knochenmark beschränkt ist, sondern auch im peripheren Blut zur Geltung kommt (71). Der Hypersplenismus wird teilweise auch als eine pathologische Steigerung der normalen Milzfunktion angesehen, die damit embryonale Funktionen wieder aufnimmt (50), wenn auch diese Erklärung heute nicht mehr als überzeugend angesehen wird (2). Diese Steigerung der Milzfunktionen kann sich in einer Zellbildungshemmung (50), einer Zellreifungshemmung und einer Ausschwemmungshemmung äußern (13) (50). B u t z e n g e i g e r lehnt eine Zellbildungshemmung durch Milzeinfluß ab (13). Andere Autoren sprechen von einer krankhaften Störung der Milzfunktion, die durch eine funktionelle Aktivität der Milz nach Auseinandersetzung des Organismus mit Mikroorganismen bedingt sein soll (27). Die Diskussion über den Weg, auf dem die Milz das periphere Blutbild beeinflusst, ist noch nicht entschieden.

Von dem meisten Autoren wird eine hämolytische Wirkung, sei es durch Bildung von Hämagglutininen bzw. Hämolsinen vom Antikörpertypus (71) oder sei es durch Phagozytose der Blutzellen durch Makrophagen in der Milz oder durch andere Ursachen, angenommen (20) (21) (22) (26) (47) (50) (71). Es könnte sich auch um Abbau- oder Stoffwechselprodukte von vermehrt zugrunde gegangenen Zellen handeln, die - von der Milz abgegeben - auf das periphere Blutbild wirken (2). Auch nach Infektionen oder bei Systemerkrankungen wie Leukosen oder Retikulosen soll sich das

aktivierte Mesenchym in einigen Fällen nicht zurückbilden, so daß es dann zur Hypersplenie kommen kann (27). Es gibt jedoch auch Fälle von splenogener Markhemmung ohne nachweisbare Milzvergrößerung (24). Der depressive Einfluß auf das Blutbild soll nicht nur durch die Milz ausgeübt werden, sondern als Folge einer Stimulierung des gesamten RES gesehen werden (58) (90). Die Milz soll dabei nur ein bevorzugter Reaktionsort des RES sein (89). Obwohl die verschiedenen Überlegungen über den negativen Milzeinfluß auf das Knochenmark nicht einheitlich sind, findet man klinisch doch ziemlich feststehende Symptome, aus denen man die Diagnose Hypersplenismus stellen kann. Ein in der Kasuistik beschriebener und hier diskutierter Fall soll als Beispiel für eine durch Hypersplenismus verursachte Panmyelopathie dienen.

Fall I a

Ursache der Panmyelopathie: Hypersplenismus

Bei dem Patienten fielen sofort die Kardinalsymptome der Hypersplenie auf, nämlich das Zusammentreffen der vergrößerten Milz mit der Verminderung der peripheren Blutzellen. Auffällig war, daß bei der ersten Diagnose des Milztumors noch keine pathologische Beeinträchtigung des Blutbildes festgestellt werden konnte. Eine Anämie machte sich erst sechs Jahre später bemerkbar. Wahrscheinlich war die Beeinträchtigung des Knochenmarks durch den Milztumor so latent, daß eine Blutbildveränderung nicht in Erscheinung trat, wie es auch oft beobachtet wurde, daß das Leiden sich schleichend und unauffällig entwickelte und meistens zufällig entdeckt wurde (33). Das Knochenmark zeigte keine generalisierte Hyperplasie mit Linksverschiebung aller drei Reihen, wie sie in der Mehrzahl der Fälle charakteristisch sein soll (16) (46) (71) (73). Die Erythrozytopoese ließ jedoch eine Aktivie-

rung besonders in ihren basophilen Vorstufen erkennen. Manche Autoren weisen darauf hin, daß eine Hypersplenie auch mit einem hypoplastischen Knochenmark einhergehen kann (41) (88). Nach H i t t m a i r (50) soll es drei verschiedene Hemmstoffe geben, die jede hämopoetische Reihe isoliert treffen können. Auch K o h r weist darauf hin, daß alle drei Systeme selten gemeinsam befallen sind (71).

Eine Eosinophilie mit Lymphozytose, wie sie zum peripheren Blutbild bei Hypersplenismus gehören soll (51), konnte hier nicht beobachtet werden.

Morphologisch zeigte die Milz nicht die für einen hämolytischen Hypersplenismus (71) typische Fibroadenie, die allerdings erst ein Zeichen eines fortgeschrittenen Zustandes sein soll (50). Eventuell könnte man aus dem Befund eine lymphatische Hyperplasie, die sich in stärkerem Hervortreten der Lymphfollikel äußert, als pathologisch-anatomisches Substrat einer depressorischen Hypersplenie (71) herauslesen.

Da die Milz mikroskopisch nicht die Zeichen einer primären Hypersplenie zeigte, war es wichtig, in der Anamnese nach Infekten zu suchen, die eine sekundäre Form der Hypersplenie zur Folge gehabt haben könnten, wie z. B. Lues oder Tuberkulose (13) (27) (50).

Verschiedene Autoren beschreiben auch das Auftreten von einer Hepatitis oder ihren Spätfolgen wie der Leberzirrhose zusammen mit einer Panmyelopathie (7) (56) (57). Über den pathogenetischen Mechanismus, z. B. durch Virusbefall des Knochenmarks oder durch autoimmunologische Prozesse, ist jedoch nichts Genaues bekannt.

Für einen Milzbefall sowohl durch die Tuberkulose als auch durch die Lues ließ sich im histologischen Befund

des Milzpunktates kein Anhalt finden. Dadurch wird jedoch eine depressorische Wirkung der Milz auf das blutbildende System nicht ausgeschlossen, da die Milz nicht primär erkrankt zu sein braucht (47) (50). Obwohl sich für einen floriden tuberkulösen Prozeß kein Anhalt ergab und auch die Seroreaktionen negativ waren, fiel doch die erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit mit den subfebrilen Temperaturen unklarer Genese auf. Bei der isolierten Milztuberkulose findet man jedoch eine kaum erhöhte BSG, und der vorliegende Fiebertypus war auch atypisch (51). Auffallend waren auch die Hämolysezeichen, die sich erstens im beschleunigten Erythrozytenabbau und zweitens in der Siderose in der Milz und in geringem Maße auch in der Leber zeigten. Da andere Blutungsquellen nicht gefunden werden konnten, ergab sich kein Anhalt für eine Blutungsanämie. Unter Berücksichtigung der stark erhöhten Retikulozytenzahlen und der gleichzeitigen Anämie war an einen gesteigerten Erythrozytenabbau zu denken.

Im Hinblick auf die nicht vollständige Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen Symptomen ist eine bestimmte Zuordnung zum Formenkreis der Hypersplenie nicht zu machen. Da jedoch eine essentielle Form der Panmyelopathie nicht diagnostiziert werden konnte, ist die Ätiologie als bedingt hypersplenisch zu betrachten.

Panmyelopathien bei Hämoblastosen

Bei Veränderungen des hämopoetischen Parenchyms im Sinne einer Wucherung eines Teiles des Parenchyms oder des Stützgewebes kommt es meistens zu einer Anämie, seltener jedoch zu dem Vollbild der Panmyelopathie (75). Über den Entstehungsmechanismus der Panmyelopathie im Gefolge von Hämoblastosen sind die verschiedensten Hypothesen aufgestellt worden. Das blutbildende Knochenmark kann durch

die Wucherungen so stark eingeengt sind, daß es seinen hämopoetischen Aufgaben nicht mehr nachkommen kann (47). Jedoch findet man in Fällen von starker Anämie bei Leukämie oft ausgedehnte aplastische Markpartien, die genug Platz für eine normale Häthropoese bieten würden (43) (75). Diese Beobachtung spricht gegen eine ausschließlich durch eine Verdrängung bedingte Anämie bzw. Panmyelopathie. Manche Autoren lehnen eine Verdrängungswirkung überhaupt ab (76). Die meisten Autoren sprechen sich jedoch für eine sehr komplexe Genese der Anämie bzw. Panmyelopathie bei Hämoblastosen aus (43) (44) (71) (74) (83). Sicherlich spielt auch eine verstärkte Hätholyse eine Rolle (30) (43) (44) (71) (75) (83), die entweder als Ausdruck einer gestörten Erythropoese aufzufassen ist (83) oder aber durch eine verstärkte Milzeinwirkung im Sinne einer depressorischen Hypersplenie bedingt sein kann. Durch diese depressorische Hypersplenie (71) kann es zu einer symptomatischen Markhemmung bei Leukämien kommen (86), die sich eventuell auch nur auf einzelne hämopoetische Systeme wie z. B. auf die Thrombozytopoese auswirken kann (32). Verschiedentlich wird auch ein autoaggressiver Vorgang in der Genese der Panmyelopathie und besonders der Anämie diskutiert (27). Es ist auch schon an eine Utilisationsstörung in der Weise gedacht worden, daß für die Synthese des Hämoglobins oder der Erythrozyten wichtige Elemente von den proliferierenden Zellen verbraucht werden (66) oder daß die Tumorzellen eine toxische Wirkung auf die Häthropoese ausüben (43). Das Vollbild der Panmyelopathie kann oft im Anfangsstadium einer Leukämie beobachtet werden (11) (41) (70); eine Leukämie kann jedoch auch im finalen Stadium die Zeichen einer Panmyelopathie zeigen (45) (47) (71). Deshalb wird auch die Auffassung vertreten, Panmyelopathie und Leukämie seien ein Krankheitsbild in verschiedensten Phasen (76). Das Knochen-

mark soll auf die leukämischen Wucherungen mit einer entzündlichen Abwehrreaktion antworten, aus der sich dann eine Knochenmarkhypoplasie entwickeln kann (71).

Die Pathogenese einer durch eine Hämoblastose verursachten Panmyelopathie soll anhand des folgenden Falles und durch Hinweise auf die übrigen Fälle dieser Gruppe diskutiert werden.

Fall III a

Die 68-jährige Patientin klagte mehrere Monate über körperliche Leistungsschwäche, als deren Ursache eine Panzytopenie ungeklärter Ätiologie gefunden wurde. Praefinal wurde eine Retikuloze diagnostiziert.

Ursache der Panmyelopathie: Retikuloze

Meistens zeigt der Blutbildbefund bei Retikuloze eine isolierte Erythrozytopenie; manchmal kann es jedoch wie im vorliegenden Fall zum Vollbild der Panmyelopathie kommen (75). Auf welchem Wege die Panmyelopathie entstanden war, ließ sich nicht entscheiden. Während aus dem Sternalmarkbefund keine Verdrängung der normalen Hämatopoese durch die vermehrten faserbildenden Elemente diagnostiziert werden konnte, ließ der Obduktionsbefund des Knochenmarks des gesamten Skelettsystems in Übereinstimmung mit dem intra vitam erhobenen Beckenkamm punktat eine Verdrängung des hämopoetischen Systems durch die faserbildenden Elemente vermuten. Auch in den anderen Fällen (IV a, V a, VI a) war aufgrund der Markbefunde, die eine Vermehrung pathologischer Zellen zeigten, ein Verdrängungsmechanismus in der Genese der Panmyelopathien anzunehmen. Einer dieser Fälle (IV a) zeigte außerdem eine unspezifische Retikulumzellhyperplasie in der Milz, wie sie auch bei Hypersplenie gefunden wird und wie sie als symptomatische Form auch bei Hämoblastosen vorkommt (27) (50). Jedoch zeigte der Sternalmarkbefund eine

vollständige Durchsetzung des Knochenmarks mit plasmazellulären Elementen bei stark verminderter Erythro- und Granulozytopoese, so daß man auch hier einen Verdrängungseffekt sehen konnte.

Außerdem war in diesem Fall unter Berücksichtigung des langzeitigen Gebrauchs von Neolubrikal und angesichts der Leukopenie an eine pyramidenbedingte Agranulozytose zu denken. Jedoch ließ sich diese Vermutung nicht bestätigen, da außerdem noch die beiden anderen Reihen in der Peripherie vermindert waren und von Anfang an die Ausschwemmung vereinzelter Erythroblasten und Retikulumzellen auffiel. Die Siderose der Leber und der Milz konnte ein Hinweis auf eine hämolytische Komponente sein, besonders deswegen, weil keine Bluttransfusionen erfolgt sind. Intra vitam ließen sich jedoch keine Hämolysezeichen beobachten.

Essentielle Panmyelopathien

Von den 19 Panmyelopathien konnte in sechs Fällen eine Ursache der Krankheit nicht gefunden werden. Sie erfüllten damit klinisch und morphologisch annähernd das von D r e y f u s geschilderte Erscheinungsbild der chronischen idiopathischen Panmyelopathie. Die geringen Abweichungen von den sieben Kriterien sollen im folgenden anhand des Falles I b mit Hinweisen auf die übrigen Fälle dieser Gruppe erläutert werden. Alle anderen Fälle dieser Gruppe zeigen im Prinzip das gleiche Erscheinungsbild.

Fall I b

Ursache der Panmyelopathie: unbekannt

Vergleicht man den vorliegenden Fall in seinen klinischen und morphologischen Daten mit den Kriterien, die D r e y f u s für die chronische, idiopathische

Panmyelopathie gefordert hat (23), so fällt die Milz mit einem Gewicht von 220 g auf. Dieser Befund braucht jedoch eine essentielle Panmyelopathie nicht auszuschließen. In der Mehrzahl der Fälle ist die Milz zwar nicht vergrößert (13) (74). Es sind jedoch auch Fälle mit leichter Milzvergrößerung bekannt (49).

Anamnestisch war bekannt, daß der Patient ca. 2 Jahre lang gegen Kopfschmerzen 2 Spalttabletten/d zu sich nahm. Dieses Präparat enthält u. a. auch ein Pyrazolderivat und Phenazetin. Beide Substanzen können depressiv auf das Blutbild wirken. Von der pyrazolonhaltigen Pyramidon ist eine allergische Nebenwirkung auf die Granulozytopoese bekannt, die sich in einer Agranulozytose äußern kann. Phenazetin kann bei längerem Gebrauch eine Anämie verursachen. Meistens ist diese Anämie jedoch mit anderen Vergiftungssymptomen vergesellschaftet, wie z. B. Zyanose, Kopfschmerzen, Nephritis und Nierenpapillennekrose (55). Diese Symptome waren nicht vorhanden, insbesondere wiesen die Nieren außer einer geringen Stauung autoptisch keine pathologischen Veränderungen auf. Auch für eine allergische Agranulozytose ergaben sich keine Anhaltspunkte. Aus diesem Grunde war eine medikamentöse Genese dieser Panmyelopathie auszuschließen.

Über die Bedeutung eines hereditären konstitutionellen Faktors in der Ätiologie der Panmyelopathien ist nichts bekannt (47) (80). In der Literatur werden verschiedentlich Familienfälle erwähnt, bei denen eine konstitutionelle Belastung des Knochenmarks vermutet wird (35) (47) (52) (71). Im vorliegenden Material ist in diesem Zusammenhang der Fall einer essentiellen Panmyelopathie bei einem 15-jährigen Mädchen zu erwähnen, die nach 5 Monaten ihrem Leiden erlag. Ein Bruder dieses Mädchens ist im 29. Lebensjahr ebenfalls an einer Panmyelopathie verstorben. Eine ererbte latente Knochenmarkinsuffizienz ist aus diesem zweimaligen Auftreten der Krankheit in einer Familie jedoch nicht mit Bestimmtheit anzunehmen.

In zwei der sechs Fälle von essentieller Panmyelopathie waren die Retikulozytenzahlen erhöht. Sie schwankten in einem Fall zwischen 20 und 30 o/oo, in einem anderen Fall bewegten sie sich zwischen 40 und 50 o/oo. Diese Erhöhung der Retikulozytenzahl paßte nicht zum Erscheinungsbild der essentiellen Panmyelopathie, bei der ja jegliche Hämolysezeichen fehlen sollen. Es handelte sich sicher nicht um den Ausdruck einer Phase der Besserung innerhalb des Krankheitsverlaufs (13), da die Retikulozytenzahlen über einen Zeitraum von mehreren Wochen hinweg erhöht waren.

Auffällig war, daß die Erythrozytenzahl in beiden Fällen stark erniedrigt war, in einem Fall schwankte sie um 2,6 Mill. Erythrozyten und in dem anderen Fall um 2,0 Mill. Eine dabei bestehende Retikulozytenvermehrung wies auf einen gesteigerten Zerfall (17) oder auf chronische Blutungen (13) hin. Zu überlegen wäre in diesem Zusammenhang eine splenogene Genese der Panmyelopathie, die oft einen hämolytischen Charakter aufweist (27) (50), da in Fällen von splenogener Panmyelopathie erhöhte Retikulozytenwerte gefunden werden können (22). Unter Umständen kann auch auf einen sogenannten Umsatzreiz hin die Neubildung und der Zerfall der Erythrozyten gesteigert werden (48). Solche Umsatzreize, wie z. B. Fleischdiät, exzessive Muskelarbeit oder eine gesteigerte Schilddrüsentätigkeit, konnten in beiden Fällen nicht nachgewiesen werden.

C i c o v a c k i erwähnt einen Panmyelopathie-Fall, bei dem er eine Retikulozytenzahl von 56 o/oo beobachtete (15), die er mit einer Ausschwenkung aus vereinzelt Regenerationsherden erklärt. Da es sich in den beiden vorliegenden Fällen um normoplastische Knochenmarkbefunde handelte, die durch eine Beckenkampunktion bestätigt wurden, könnte die Erklärung hier zutreffen. B u t z e n g e i g e r weist darauf hin, daß in seltenen

Fällen auch normale oder erhöhte Retikulozytenzahlen vorkommen können (13), deren Ursachen noch ungeklärt sind.

In allen sechs Fällen konnte keine Ursache der Panmyelopathie erkannt werden. Aufgrund dieser und der vorangegangenen Überlegungen konnten diese sechs Panmyelopathien als essentielle Formen bezeichnet werden.

Häufigkeitsverteilung der Panmyelopathien

Das Ergebnis der Materialauswertung bezüglich der Häufigkeit war nur unter Vorbehalt mit anderen gleichartigen Ergebnissen in der Literatur zu vergleichen, da die Gesamtzahl der untersuchten Fälle nicht bekannt war. Untersuchungen in dieser Richtung von S t r a u b und F r i c k (84) ergaben 17 Fälle von chronischer Panzytopenie in sechs Jahren. Vergleicht man diese Zahlen mit den 19 Fällen, die in sieben Jahren hier beobachtet wurden, so ergab sich der gleiche Jahresdurchschnitt für die hiesigen Fälle. Diese Gegenüberstellung war jedoch nur bedingt zulässig, da S t r a u b und F r i c k nur die idiopathischen und die medikamentös-toxischen Formen berücksichtigten (84). Bei Anlegung dieser Maßstäbe an das Krankengut für diese Arbeit ergaben sich sieben Panmyelopathien in sieben Jahren, ein Ergebnis, das ca. um das Dreifache niedriger als der Jahresdurchschnitt in der Aufstellung von S t r a u b und F r i c k liegt.

B u t z e n g e i g e r beobachtete von 1920 bis 1929 nur zwei Fälle, von 1930 bis 1939 10 Fälle und von 1940 bis 1949 24 Fälle von "chronischer idiopathischer Panmyelophthase" (13). An der Med. Klinik in Jena fand H e i l m e y e r von 1925 bis 1929 keine Panmyelopathie, von 1929 bis 1934 fünf Fälle und von 1935 bis 1939 23 Fälle (47). Auch S c h u l t e n stellte in den Jahren 1951 bis 1959 einen stetigen Anstieg der Fälle fest (74).

S t a e h e l i n erwähnte neben einem Anstieg der Panmyelopathien auch einen Anstieg der Agranulozytose in der Zeit von 1915 bis 1938 (79). Auch andere Autoren (12) (54) wiesen auf einen stetigen Anstieg der Zahl der Panmyelopathie-Fälle hin. Vergleicht man diese Angaben mit den eigenen Ergebnissen, so war der Jahresdurchschnitt der Zahl der Erkrankungen an der II. Med. Klinik der FU Berlin erheblich geringer. Dieser Eindruck wurde noch verstärkt, wenn man den prozentualen Anstieg der Fälle aus der Literatur weiter verfolgen würde bis in die Jahre, in denen unsere Fälle beobachtet wurden. Das war besonders auffällig, wenn man die Angaben von S c h u l t e n (74) und B u t z e n g e i g e r (13) betrachtete. Allerdings ließ sich die Häufigkeitsverteilung an den verschiedenen Kliniken nur unter Vorbehalt vergleichen, da über Größe und Patientenfrequenz nichts bekannt war. Ein entsprechender Befund über eine Häufigkeitsveränderung konnte in unserem Fall durch die Aufschlüsselung der Erkrankungen nach Jahren erhoben werden. Aus dieser Auswertung ließ sich jedoch keine Zunahme der Zahl der Erkrankungen mit fortschreitender Jahreszahl erkennen.

Betrachtete man die Blutgruppenzugehörigkeit der Patienten, so fiel eine deutliche Bevorzugung der Blutgruppe A auf. Wenn jedoch berücksichtigt wird, daß die Blutgruppe A bei 42 %, die Blutgruppe B bei 14 % und die Blutgruppe O bei 37 % der Bevölkerung gefunden wird, so ergab sich keine Bevorzugung einer Blutgruppe.

E g g e r s (28) nahm eine Bevorzugung der Blutgruppe O an. Dieses Ergebnis konnte von B u t z e n g e i g e r (13) aufgrund eigener Beobachtungen nicht bestätigt werden. Auch in unseren Fällen gehörte in Übereinstimmung mit dem Befund von B u t z e n g e i g e r (13) nur etwa ein Viertel der Fälle der Blutgruppe O an.

In der Altersverteilung unserer Fälle war eine Häufung zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr zu verzeichnen. S c o t t (78) und B e r n a r d (5) traten aufgrund eigener Beobachtungen für ein Maximum der Zahl der Erkrankungen um das 60. Lebensjahr ein. Gleichzeitig wurde jedoch auch auf einen Gipfel in der Kurve der Altersverteilung in der Jugendzeit zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr hingewiesen (5) (13) (78). Diese Häufung der Erkrankung im jugendlichen Alter trat in unseren Fällen nicht auf, während die Massierung der Fälle im höheren Lebensalter ebenso wie das Fehlen der Krankheit zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr in Übereinstimmung mit der Literatur (4) (13) (78) (84) beobachtet werden konnte.

Eine Geschlechtsbevorzugung hielt B u t z e n g e i g e r (13) nicht für ausgeschlossen, da er unter 36 Fällen 20 Männer und 16 Frauen sah. S c h u l t e n (74) lehnte eine Geschlechtsbevorzugung der Krankheit ab. Auch H e i l m e y e r (47) konnte für die Geschlechtsverteilung keine sichere Gesetzmäßigkeit erkennen. Auch in unseren Fällen war die Geschlechtsverteilung ziemlich regelmäßig.

Zusammenfassung

Es wurden die Ursachen von 19 Panmyelopathien anhand von in der Kasuistik erwähnten Beispielen diskutiert, die in der Zeit vom September 1959 bis Juli 1966 in der II. Med. Klinik der FU Berlin beobachtet wurden.

Vier Panmyelopathien traten als symptomatische Formen begleitend oder im praefinalen Stadium einer Hämoblastose auf. In der Genese dieser Panmyelopathien spielten Verdrängungsmechanismen von seiten des wuchernden Gewebes und Utilisationsstörungen eine Rolle. In zwei Fällen war wahrscheinlich ein Hypersplenismus für die Ätiologie der Panmyelopathie verantwortlich. Von den sekundären Panmyelopathien traten sieben nach therapeutischen Maßnahmen durch Röntgenbestrahlung und Pharmakatherapie auf. Eine besondere Bedeutung erlangten in diesem Zusammenhang Zytostatika, in einigen Fällen auch Tuberkulostatika und Antibiotika.

In sechs Fällen konnte eine Ursache der Panmyelopathie nicht erkannt werden, so daß sie als essentielle Formen eingestuft wurden.

Grundsätzlich konnte eine verbindliche Aussage über die alleinige Ätiologie einer Panmyelopathie nicht gemacht werden, da besonders bei den symptomatischen und sekundären Formen mehrere ätiologisch infrage kommende Komponenten gleichzeitig auf das hämatopoetische System wirkten. Deshalb mußten diese Panmyelopathien bezüglich ihrer Ätiologie und Genese als ein Produkt mehrerer Faktoren angesehen werden, von denen einer in seiner ätiologischen Bedeutung in den Vordergrund rückte.

Fall I

Im Juli 1957 fühlte sich der 51-jährige Patient, dessen Vorgeschichte völlig unauffällig war, krank, und es wurde röntgenologisch eine Lungentuberkulose festgestellt. Vom 3.7. bis 11.12.1957 wurde er stationär in einer Klinik für Lungenkranke behandelt. Der Nachweis von Tuberkelbakterien im Sputum war positiv. Er erhielt insgesamt 102,0 g Cycloserin. Am Tag der Aufnahme in die II. Med. Klinik der Freien Universität Berlin zeigte das Blutbild:

Hb	12 g%
Erythrozyten	3,97 Mill.
FI	0,95
Leukozyten	3.300
Eosinophile	1
Stabkernige	4
Segmentkernige	61
Lymphozyten	31
Monozyten	3 % der Gesamt-Leukozyten
toxische Granulationen, Anisozytose, Poikilozytose.	

Unter der Therapie mit Cycloserin sanken die Leukozyten im weiteren Verlauf bis auf etwa 1.500 ab. Das rote Blutbild veränderte sich nicht. Es wurden fünf Bluttransfusionen durchgeführt, die jedoch das weiße Blutbild nicht bessern konnten. Nach der Entlassung erfolgte eine ambulante Chemotherapie mit INH. Eine Sternalpunktion wurde zu diesem Zeitpunkt vom Patienten abgelehnt. Am 2.11.1960 erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme. Das Blutbild am Tag der Aufnahme:

Hb	6,7 g%
Erythrozyten	3,15 Mill.
HbE	21 gammagamma
Leukozyten	800
davon 6 % Stabkernige	
42 % Segmentkernige	
52 % Lymphozyten	

Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie.

Im Sputum wurden diesmal keine Tuberkelbakterien nachgewiesen. Sternalpunktat:

Proerythroblasten	1
Erythroblasten	17
oxyphile Erythroblasten	9
basophile Erythroblasten	10
Myeloblasten	3
unreife Myelozyten	1
halbreife Myelozyten	3
reife Myelozyten	1
Metamyelozyten	3

Stabkernige	7
Segmentkernige	2
Eosinophile	1
Basophile	0
Plasmazellen	2
Paramyeloblasten	1
Lymphozyten	42

Eine Chemotherapie wurde nicht durchgeführt. Der Patient erhielt sechs Bluttransfusionen. Der Effekt war gering. Sein Blutbild danach:

Hb	10,2 g%
Erythrozyten	3,85 Mill.
Leukozyten	1.200

Am 17.1.1961 erfolgte die Verlegung in die II. Med. Klinik der Freien Universität Berlin zur Klärung des pathologischen Blutbildes. Das Blutbild am Aufnahmetag:

Hb	8,0 g%
Erythrozyten	3,0 Mill.
HbE	25 gammagamma
Leukozyten	1.400
Stabkernige	7
Segmentkernige	76
Lymphozyten	10
Monozyten	7 % der Leukozyten
Thrombozyten	77.000
Retikulozyten	6 o/oo
FE im Serum	53 gamma%

Im Sternalmark und im ausgestanzten Knochenzylinder fand sich eine ausgesprochene Hypoplasie mit relativem Überwiegen der neutrophilen Elemente, Vermehrung von Lymphozyten, Monozyten, Retikulumzellen. Die Anämie machte 20 Bluttransfusionen erforderlich. Es erfolgte eine Chemotherapie mit insgesamt 101 g Streptomycin und 57 g INH bei gleichzeitiger Verabfolgung von 10 mg Decortin täglich. Bei der Entlassung am 28.9.1961 betrug das Blutbild:

Hb	7,8 g%
Erythrozyten	2,8 Mill.
HbE	29 gammagamma
Leukozyten	1.700
Stabkernige	10
Segmentkernige	43
Lymphozyten	45
Monozyten	2 % der Leukozyten
Serumeisenspiegel	60 gamma%
BSG	125/136

Am 10.11.1961 wurde der Patient erneut wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes stationär aufgenommen.

Das Blutbild am Aufnahmetag:

Hb	8,0 g%
Erythrozyten	2,5 Mill.
HbE	32 gammagamma
Leukozyten	1.200
Thrombozyten	94.000

Nach fünf Bluttransfusionen betrug das Blutbild am 28.11.1961:

Hb	11,5 g%
Erythrozyten	4,1 Mill.
Leukozyten	1.000
HbE	28 gammagamma
Basophile	1
Eosinophile	16
Stabkernige	2
Segmentkernige	58
Lymphozyten	23 % der Leukozyten

Am 5. Krankheitstag traten erhöhte Temperaturen auf. Es entwickelte sich eine zunehmende ikterische Verfärbung mit einem erheblichen Anstieg der alkalischen Phosphatase, eine Azotämie und eine Hypokaliämie. Es trat schließlich eine Coma hepaticum auf, in dem der Patient am 25.11.1961 verstarb. Die Autopsie bestätigte eine kavernöse Lungentuberkulose. Außerdem fanden sich in der Lunge eine käsige tuberkulöse Pneumonie im rechten Oberlappen sowie eine Miliartuberkulose in allen Abschnitten. Tuberkulöse Streuherde fanden sich in der linken Niere, in der Milz und in der Prostata. Außerdem war es zur Miliartuberkulose der Milz, der Leber und der Nieren gekommen. Leber und Niere zeigten eine schwere Parenchymschädigung mit Ikterus. In den langen Röhrenknochen fand sich aktiviertes Knochenmark. Eine extramedulläre Blutbildung war nicht zu erkennen.

Fall II

Es handelte sich um einen 49-jährigen Patienten, der mit sechs Jahren eine Otitis media durchmachte und im gleichen Jahr tonsillektomiert wurde. Andere Krankheiten waren nicht erinnerlich. Bei der Aufnahme am 2.4.1965 in die II. Med. Klinik der Freien Universität Berlin klagte der Patient über seit 1960 intermittierend auftretende Temperaturen. Es wurde durch Lymphknotenexzision eine Lymphogranulomatose diagnostiziert. Ein Leberstanzzyylinder zeigte histologisch das Bild einer Leberfibrose. Das Blutbild am 3.4.1965:

Hb	12,4 g%
Erythrozyten	4,5 Mill.
HbE	27,9 gammagamma
Leukozyten	5.900
Stabkernige	3
Segmentkernige	49
Eosinophile	2
Lymphozyten	18
Monozyten	19 % der Leukozyten
toxische Granulationen	
Thrombozyten	157.000
Retikulozyten	3 o/oo

Bei der Entlassung am 29.5.1965 betrug das Blutbild:

Hb	13,3 g%
Erythrozyten	4,82 Mill.
HbE	27,6 gammagamma
Leukozyten	4.700
Stabkernige	13
Segmentkernige	60
Eosinophile	1
Basophile	1
Lymphozyten	13
Monozyten	12 % der Leukozyten
BSG	15/22 n. W.

Am 29.7.1965 wurde der Patient erneut in die II. Med. Klinik der FU Berlin aufgenommen wegen wieder aufgetretener Temperaturen und einer uncharakteristischen Oberbauchsymptomatik. Blutbild am Aufnahmetag:

Hb	12,1 g%
Erythrozyten	4,07 Mill.
HbE	29,7 gammagamma
Leukozyten	6.300
Stabkernige	17
Segmentkernige	44
Basophile	2
Lymphozyten	34
Monozyten	3 % der Leukozyten
toxische Granulationen	
Thrombozyten	225.000

Die Behandlung erfolgte mit dem Zytostatikum Natulan. Der Patient erhielt insgesamt 2,25 g. Das Präparat mußte wieder abgesetzt werden, da es zu einem generalisierten Exanthem kam. Bei der Entlassung betrug das Bluthild:

Hb	12,4 g%
Erythrozyten	3,86 Mill.
Leukozyten	4.700
HbE	32,1 gammagamma
Stabkernige	10
Segmentkernige	49
Eosinophile	8
Lymphozyten	26
Monozyten	7 % der Leukozyten
Thrombozyten	120.000

Bis Dezember 1965 erhielt der Patient 5,25 g Natulan ambulant. Außerdem wurden zwei Bluttransfusionen à 400 ml verabreicht. Am 5.1.1966 erneute stationäre Aufnahme wegen septischer Temperaturen, hochgradiger Dyspnoe, großer Pleuraergüsse, Zyanose und Marasmus. Das Blutbild am 7.1.1966:

Hb	10,2 g%
Erythrozyten	3,14 Mill.
HbE	32,5 gammagamma
Leukozyten	4.100
Stabkernige	17
Segmentkernige	70
Lymphozyten	11
Monozyten	2 % der Leukozyten
toxische Granulationen	
Thrombozyten	23.000
BSG	37/80 n. W.

Die Behandlung erfolgte mit Strophantin, Reverin, Konakion, Cortison, Solu-Decortin. Es wurde eine Telekobalt-60-Bestrahlung auf das Mediastinum eingeleitet. Bei einer Oberflächendosis von 1.300 R mußte die Bestrahlung nach vier Sitzungen wegen einer beginnenden Panmyelopathie abgebrochen werden. Ein Sternalpunktat zeigte eine völlige Markaplasie. Der Patient erhielt vom 8.1. bis zum 5.2.1966 insgesamt 15 Bluttransfusionen. Eine entscheidende Remission konnte jedoch nicht erzielt werden. Der Patient verstarb am 22.2.1966 am Herz- und Kreislaufversagen (pathologisch-anatomisch: degenerative Myokardverfettung).

Das autopsisch gewonnene Knochenmark aus Sternum, Wirbelkörpern und Femur ergab neben kleinen Granulomherden eine erhebliche Zellverarmung und eine herdförmige Fibroplasie als Ausdruck der Umwandlung des hämoretikulären Gewebes. Eine extramedulläre Blutbildung war nicht nachzuweisen. In der Lunge fanden sich umfangreiche mit Pilzen besiedelte Nekrosen ohne leukozytäre Demarkierung.

Fall I a

Es handelte sich um einen 53-jährigen Patienten, dessen Familienanamnese unauffällig war. Vinderkrankheiten: Windpocken, Masern, häufig Anginen. 1930 mit 19 Jahren erfolgte eine Radikaloperation des rechten Mittelohres bei Otitis media. 1942 wurde eine Lungen-Tbc festgestellt, die 1945 offen war. Der Patient hatte vorübergehend einen Pneu getragen und war dann zum Kuraufenthalt in Sommerfeld. 1947 wurde eine tuberkulöse Kehlkopf-Fistel im Krankenhaus Friedrichshain fünf Wochen behandelt. Seitdem sei die Tuberkulose ausgeheilt. Im September 1958 wurde während eines stationären Aufenthalts im Rudolph-Virchow-Krankenhaus ein doppelt faustgroßer mäßig derber Milztumor erkannt. Blutbild und Sternalpunktat waren nicht pathologisch verändert. Ebenso fanden sich eine völlig normale Blutsenkung und ein normaler Blutungs- und Gerinnungsstatus. 1960 wurden wegen einer Lues zwei Penicillin-Kuren durchgeführt. WaR war jetzt negativ.

Ab März 1963 klagte der Patient über dauernden lästigen Harndrang mit ziehenden Schmerzen über dem linken Nierenlager. Wegen dieser Beschwerden wurde der Patient im Juli 1964 vom Hausarzt in die Urologische Poliklinik überwiesen, wo eine Verdrängung der linken Niere durch den Milztumor festgestellt wurde. Zur Abklärung des Milztumors und einer in den letzten Monaten zunehmenden Anämie erfolgte am 8.9.1964 die Übernahme in die II. Med. Klinik der FU Berlin. Bei der Aufnahme bestand eine erhebliche Anämie:

Hb	5,7 g/l
Erythrozyten	1,5 Mill.
HbE	39 gammagamma
Leukozyten	2.900
Stabkernige	3
Segmentkernige	65
Eosinophile	1
Basophile	2
Lymphozyten	27
Monozyten	2 % der Leukozyten
Thrombozyten	80.000
Retikulozyten	20 o/oo
BSG	24/55 n. W.

Eine FE-Stoffwechseluntersuchung ergab eine Eisenverwertungsstörung. Im Sternalpunktat waren alle drei Reihen sehr zellreich vorhanden. Die Erythrozytopoese war besonders in ihren basophilen Vorstufen aktiviert. Die Granulozytopoese erschien insgesamt etwas vermindert. Bemerkenswert war eine erhebliche Verreicherung von etwas unregelmäßig gestalteten Retikulumzellen. Die Thrombozytopoese war unauffällig. Eine Milzpunktion ergab histologisch kleine ruhende Pollikel und eine mächtige Massenzunahme der roten Pulpa, deren Sinusoide stärker mit Blut gefüllt waren. Die Pulpa enthielt gleichmäßig

verteilt zahlreiche Megakaryozyten und kleine Zellherde mit ungleichmäßig großen Rundzellen. Außerdem bestand eine kräftige diffuse und feinkörnige Siderose. Eine Leberpunktion ergab eine geringe Parenchymverfettung sowie Fuszinoze. Megakaryozyten in den Sinusoiden und außerdem kleinste extramedulläre Blutbildungsherde. Der Verlauf war unauffällig, gelegentlich subfebrile Temperaturen. Die Bestimmung der Erythrozytenüberlebenszeit ergab einen etwas beschleunigten Erythrozytenabbau. Die Price-Jones-Kurve war nach rechts verschoben. Eine Thoraxübersichtsaufnahme ergab keinen Hinweis auf eine floride Lungentuberkulose. Wak, Flockungsreaktion, Pallidareaktion und Nelson-Test waren negativ. Die Behandlung erfolgte mit Bluttransfusionen, die gut vertragen wurden. Am Entlassungstag betrug das Bluthild:

Leukozyten	1,45 Mill.
Erythrozyten	7.000
Retikulozyten	2
Stabkernige	5
Segmentkernige	75
Eosinophile	2
Lymphozyten	14
Monozyten	1 % der Leukozyten
Anisozytose, toxische Granula, Poikilozytose.	
Retikulozyten	22 o/oo
BSG	5/10
Fe im Serum	136 gamma%

Fall III a

Die 68-jährige Patientin, die als Kinderkrankheiten Masern, Scharlach und Diphtherie angab und häufig über Anginen klagte, hatte sich nach einer Anfang Juli 1960 bemerkten "Freislaufschwäche" nicht mehr richtig erholt. Sie nahm längere Zeit ein pyramidonhaltiges Medikament (Neolubrikal) ein. Zunehmende Schwäche, Gewichtsabnahme, gelegentlich Schwindelanfälle. Wegen dieser Beschwerden, die sich laufend verstärkten, wurde sie am 1.12.1960 in ein auswärtiges Krankenhaus aufgenommen. Bei der Aufnahme bestand eine Anämie:

Hb	49 g%
Erythrozyten	2,32 Mill.
Leukozyten	1.400

Außerdem zeigte sich eine relative Lymphozytose.

BSG 30/56 n. W.

Nach zwei Bluttransfusionen sowie 50 mg Decortin, Cobalt-Ferrlecit und Polybion kam es zu einem weiteren Abfall der Leukozyten auf 950 und zu einer weiteren Verschiebung zugunsten der Lymphozyten. Zur Abklärung der Diagnose erfolgte am 7.12.1960 die Verlegung in die II. Med. Klinik der FU Berlin. Blutbild am Tage der Übernahme:

Hb	9,8 g%
Erythrozyten	3,03 Mill.
HbE	31 gammagamma
Leukozyten	1.100
davon Eosinophile	3
Stabkernige	5
Segmentkernige	22
Lymphozyten	59
Monozyten	7 %

1 Plasmazelle
3 Retikulumzellen
10 Erythroblasten

Anisozytose,
Poikilozytose,
Polychromasie.

Thrombozyten 79.000
Retikulozyten 6 o/oo

Milz und Leber waren nicht zu tasten. Ein kurz danach angefertigtes Sternogramm zeigte ein promyelozytäres-myelozytäres Knochenmark mit Zeichen der gestörten Kern- und Plasmareifung ohne morphologische Abweichung der Erythrozytopoese und Thrombozytopoese. Eine Knochenpunktion am Beckenkamm ließ ein auffallend zellreiches Knochenmark mit vermehrter Faserbildung erkennen. Es

handelte sich jedoch nicht um Zellen der normalen Hämatopoese. In der Nacht vom 31.1. zum 1.2.1961 verfiel die Kranke aus Wohlbefinden plötzlich in einen komatösen Zustand. Eine Stoffwechselentgleisung konnte ausgeschlossen werden. Es kam zu einem plötzlichen Temperaturanstieg auf 40 Grad rektal und einer Leukozytose von 24.400 (am Vortage noch Leukopenie). Das Differentialblutbild brachte die Klärung: Bei den massenhaft ausgeschwemmten Zellen handelte es sich nicht um Granulozyten sondern ausschließlich um atypische Monozyten, Promonozyten und ähnliche atypische retikuläre Zellen. Die gleichen Zellen ließen sich in dem terminal angefertigten Sternogramm nachweisen. Trotz intensivster Therapie mit Urbason, ACTH und Nor-Adrenalin ließ sich der Verlauf nicht mehr beeinflussen, und die Patientin starb am 1.2.1961. Die Sektion ergab makroskopisch eine starke Aktivierung des Knochenmarks in den langen Röhrenknochen und histologisch eine deutliche Verdrängung der Myelopoese durch faserbildende Retikulumzellen, so daß die klinische Diagnose einer Retikuloze in vollem Umfang bestätigt werden konnte.

Außerdem fand sich eine geringe Hyperplasie der Milz mit Siderose und gemischtzelligem Blutbildungsherd in der roten Pulpa. Ebenso fanden sich eine geringe Siderose mit Blutbildungsherden im perivaskulären Bindegewebe der Leber. Todesursache: Kreislaufversagen bei Viruspneumonie.

Fall I b

Der 59-jährige Patient, dessen Vorgeschichte unauffällig war, wurde im Oktober 1964 3 Wochen wegen einer Thrombose am linken Oberschenkel in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt. Auch nach der Entlassung verblieb ein deutlicher Leistungsabfall gegenüber früher. Anfang Mai 1965 bemerkte der Patient zum erstenmal subcutane Blutungen sowie Petechien an Armen und Beinen und Sugillationen am Stamm. 14 Tage vor der Aufnahme traten wiederholtes Nasenbluten und Teerstuhl auf. Außerdem wurde der Patient seit dieser Zeit ständig durch Druck im Kopf und Ohrensausen belastigt. Wegen dieser Beschwerden wurde er in die II. Med. Klinik der FU Berlin eingewiesen. Bei dem Patienten fielen eine bräunliche Hautverfärbung sowie teils petechiale, teils großflächige Hautblutungen auf. Das Blutbild zeigte eine Anämie von 7,6 g% Hb bei 2,3 Mill. Erythrozyten, Leukozyten 2.700. Im Differentialblutbild fiel eine relative Lymphozytose von 60 % auf. Thrombozyten 7000. Zeichen für eine akute Blutung bestanden nicht. RR 140/80. Rumpel-Leede-Phänomen positiv. Am 14.6.1965 wurden 6 o/o Retikulozyten und 7.000 Thrombozyten gezählt. Am Abend desselben Tages kam es aus völligem Wohlbefinden zu einem plötzlichen Kreislaufkollaps, der sich aber nach kurzer Zeit besserte. Nach einer Stunde wurde der Patient jedoch zunehmend somnolent und zeigte neurologisch eine Halbseitenparese rechts und einen Anstieg des RR auf 210/90. Auf die Therapie mit Serpasil, Strophantin und Calcistin sowie Hämostyp-tica reagierte der Patient zunächst mit einer Normalisierung der Kreislaufverhältnisse bei gleichbleibender neurologischer Symptomatik. Nach einer Lumbalpunktion, die blutigen Liquor ergab, kam es zu erheblichen Nachblutungen aus der Punktionsstelle, die nicht mehr zum Stehen kamen. Gegen 3.00 h trat der Exitus ein. Die Sektion ergab eine mäßig allgemeine Anämie. Im Knochenmark der langen Röhrenknochen vereinzelt kleine Blutbildungsherde. Blasses, fettgewebshaltiges Knochenmark in den Wirbelkörpern und in den platten Knochen. Histologisch waren so gut wie keine Zellen der Hämatopoese zu erkennen. Es bestand also eine Pynmyelophthise. Große Leber mit Ödem und mäßiger Verfettung sowie geringer Blutstauung. Geringe Blutstauung der 220 g schweren Milz, große Milzfollikel. Als Erklärung für die klinische Erscheinung am letzten Tag stellte sich eine massive subarachnoidale Blutung dar mit Ventrikeleinbruch.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) Albert v., H. H., Fol. Hämatol. NF. 9 (1964) 413
Experimentelle Untersuchungen zur Frage der
splenogenen Markhemmung
- 2) Albert v., H. H., Zickgraf H. Blut 12 (1966) 104
Zur Frage einer depressorischen Knochenmarkwirkung
hypersplener Milzen
- 3) Annotations in Lancet 2:476, 30 Aug. 69
- 4) Bahrs, G., Beitr. klin. Tuberk. 123 (1961) 317
Die Bedeutung der Nebenwirkungen bei INH-Langzeit-
therapie
- 5) Bernard, J., Mathé, G., Najean, Y., Sang 29 (1958)
104
Etude de quarante observations de pancytopénie
idiopathique chronique
- 6) Bauer, R., Strahlentherapie 67 (1940) 424
Untersuchungen über die Einwirkung unterschiedlich
verabfolgter Röntgenstrahlen auf das Knochenmark
und seine Zellelemente, zugleich ein Beitrag zum
Zeitfaktorproblem
- 7) Beickert, H. u. H. Siernig, Dtsch. med. Wochenschrift,
91 (1966) 1461
Panmyelopathie nach akuter Hepatitis
- 8) Beickert, H. u. M. Schulze, Zeitschrift für die ges.
Inn. Med., 24 (1. Mai 1969) 262-9
Panmyelopathien bei disseminierten Tuberkulosen
- 9) Bierbrauer, U., Fol. Hämatol. NF 5 (1961) 143
Die Einwirkung der Zytostatika Endoxan und
Trisaethyleniminobenzochinon
- 10) Bilski-Pasquier, Sang 29 (1958) 100
Les pancytopénies tuberkuleuses sans splénomégalie
notable
- 11) Böhnelt, J., Stacher, A., Fol. Hämatol. NF 5 (1961)
178
Panmyelophthase - akute Leukose
- 12) Brugsch, H., Zschr. klin. Med. 111 (1923) 485
Zur Panmyelophthase
- 13) Butzengeiger, K. H., Ergeb. inn. Med. NF 4, 257
(1953)
Die Panmyelophthase und verwandte Zustände der
Knochenmarkinsuffizienz

- 14) Butzengeiger, K. H., Dtsch. Arch. klin. Med. 197
(1950) 32
Zur Klinik und Pathogenese der Panmyelophthase
- 15) Cicovacki, D., Win. Arch. inn. Med. 34 (1941) 305
Zur Differentialdiagnose und Entstehung der
Panmyelophthase
- 16) Cicovacki, D., Wien. Arch. inn. Med. 34 (1941) 251
Über einen Fall von Panmyelopathia splenica
- 17) Cremer, J., Med. Klin. (1944) 496
Zur Differentialdiagnose der makrozytären Anämie
- 18) Crosby, W. H., Blood 20 (1962) 94
Is Hypersplenism a Dead Issue?
- 19) Crosby, W. H., Blood 12 (1957) 165
Siderocytes and the spleen
- 20) Damashek, M. D., Marvin, L., Bloom, M. D.,
Blood 3 (1948) 1381
The Events in the hemolytic crisis of hereditary
spherocytosis, with particular reference to the
reticulocytopenia, pancytopenia and an abnormal
splenic mechanism
- 21) Doan, C. A., J. Labor. a. Clin. Med. 30 (1945) 385
Primary splenic panhematopenia
- 22) Doan, C. A. Wright, C. S., Blood 1 (1946) 10
Primary congenital and secondary acquired splenic
panhemotopenia
- 23) Dreyfus, B., Sang 29 (1958) 89 und 91
Pancytopenies idiopathiques chroniques sans
splénomégalie
- 24) Dreyfus, B., Rev. Hematol. 14 (1959) 62
A propos de 81 observations de pancytopenies
idiopathiques, chroniques sans splénomégalie.
Conclusion d'un symposium
- 25) Druckrey, H., Steinhoff, D., Nakayama, M.,
Preussmann, R., Anger, K., 3. Bielefelder Symposium
(asta-Werke)
Beiträge zum Dosisproblem in der Krebs-Chemotherapie
und zur Wirkungsweise des Endoxans
- 26) Duesberg, R., ärztl. Wschr. 13 (1958) 1
Milzfunktion und Hypersplenie
- 27) Duesberg, R., Gramlich, F., Dtsch. Med. Wschr.
89 (1964) 153
Die Milz, ein defensives und aggressives Organ

- 28) Eggers, P., Ref. Münch. Med. Wschr. (1941) 793
Panmyelophthase durch Trinitrotoluol-Einwirkung
- 29) Ehrlich, Charite-Ann. 13 (1888) 300
Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über
regenerative Veränderungen des Knochenmarks
- 30) Elmlinger, P. J., Huff, R. L., Tobias, C. A.,
Lawrence, J. H., Acta Hämatol. (Basel) 9 (1953) 73
Iron turnover abnormalities in patients having
anemia: Serial blood and in vivo tissues studied
with FE 59
- 31) Engel, Zschr. klin. Med. 40 (1900) 17
Über einen Fall von perniziöser Anämie mit gelbem
Knochenmark in den Epiphysen
- 32) Evans, Th. S., Sang 26 (1955) 145
The spleen and thrombocytopenic purpura
- 33) Ewerbeck, H., Dtsch. Med. Wschr. 78 (1953) 1340
Die Behandlung der dynamischen Milzdekompensation
- 34) Ewert, E., Ehrlich, H., Dtsch. Gesundheitswesen
(1953) 1293
Das Verhalten der Hämatopoese unter INH
- 35) Fanconi, G., Schweiz. Med. Wschr. 94 (1964) 1309
Die familiäre Panmyelopathie
- 36) Flury, R., Wegemann, T., Schmutziger, P.,
Schweiz. Med. Wschr. 96 (1966) 1277
Chloramphenicol-Panmyelopathie
- 37) Frick, P. G., Schweiz. Med. Wschr. 90 (1960) 1035
Letale Panzytopenie nach Behandlung von Polyzythämia
vera mit Myleran
- 38) Gerhartz, H., Sonderbände zur Strahlentherapie 48
(1961) 126
Richtlinien der Selektivität zytostatischer Effekte
- 39) Gerhartz, H., Dtsch.-Engl. Med. Rundschau Vol. III,
1 (Nov. 1965) Sonderdruck
Arzneimittelnebenwirkungen mod. Zytostatika
- 40) Gerhartz, H., III. International Congress of
Chemotherapie, Verl. Georg Thieme Stuttgart (1964)
1206 Sonderdruck
Klinische Werte der Chemotherapie mit Äthylenimin-
Derivaten
- 41) Gingold, N., Zschr. inn. Med. (1960) 563
Zur Frage der idiopathischen, chronischen Panzytopenie

- 42) Gross, R., Sonderbände zur Strahlentherapie 48 (1961) 52
Chemotherapie mit Zytostatika in der inneren Medizin
- 43) Gross, R., Med. Welt 2 (1953) 1240
Über die Erythropoese der akuten Leukämie
- 44) Harwerth, H. G., Schmitt, H. E., Obrecht, P.,
Handbuch der ges. Hämatol. 4, 2 (1963) 371
Akute und chronische Lymphadenose
- 45) Heilmeyer, L., klin. Wschr. (1948) 486
Über die idiopathische, aplastische Anämie und
ihre Beziehungen zu den Hämoblastosen
- 46) Heilmeyer, L., Ergeb. inn. Med. 55 (1938) 320
Erkennung und Behandlung der Anämien
- 47) Heilmeyer, L., Begemann, H., Handbuch d. inn. Med.
Bd 2 (1951) 856
Die aplastischen und hypoplastischen Myelopathien
(Knochenmarkaplasien)
- 48) Heilmeyer, L., Begemann, H., Handbuch der inn. Med.
(1951) 68
Das erythrozytäre System
- 49) Hennemann, H. H., Cylka, W., Mevenkamp, D.,
Medizinische, Stuttgart (1959)
Die Panmyelopathie als Erscheinungsform der
Knochenmark-Dysplasie
- 50) Hittmair, A., Handbuch d. ges. Hämatol. 4, 2
(1963) 301
Die splenopathische Markhemmung
- 51) Hoffmann, H., Beitr. klin. Tuberk. 119 (1959) 446
Zur Klinik der isolierten Milztuberkulose
- 52) Huber, H., Klin. Wschr. 2 (1939) 1145
Stammbaumuntersuchungen bei Panmyelophthise-Kranken
- 53) Koszewski, B. H., Acta Hämatol. 24 (1960) 251
Humoral Factors in the Pathogenesis of Chronic
Pancytopenias and their relations to Hypersplenism
- 54) Küpper, A., klin. Wschr. (1935) 1684
Zur Nosologie und Statistik der Agranulozytose
- 55) Kuschinsky, G., Lüllmann, H., kurzes Lehrbuch der
Pharmakologie (1966) 117, 119, 279
- 56) Lerner, R., z. Kinderheilkunde 102 (9. Mai 1968)
297 - 304
Hepatitis und Panmyelopathie

- 57) Leineweber, B., Müller-Eckhardt, Ch., Noester, K., Walb, D., Löffler, H., Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 841
Hepatitis und Panmyelophthase
- 58) Litiosis, B., Girard, J. P., Acta hämatol. 23 (1960) 157
Auto-sensibilisation du lapin par injections de tissus spléniques et ganglionnaires
- 59) Meythaler, F., Sonderbände zur Strahlentherapie 48 (1961) 20
Chemotherapie der Tumoren
- 60) Mielke, H. G., Pol. Hämatol. (Lpc.) 2 (1958) 1
Aplastische Anämie nach INH-Behandlung
- 61) Moeschlin, S., Georg Thieme, Stuttgart (1964) 620 und 623
Klinik und Therapie der Vergiftungen
- 62) Müller, A. H., Klin. Wschr. 2 (1938) 1769
Hochgradige Leukopenie, Anämie und Thrombopenie bei akuter, septisch verlaufender extrapulmonaler Tuberkulose
- 63) Mracek, R. G., Wachowski, Th. J., J. Amer. Med. Ass. 159 (1955)
Hematopoietic depression from Nitrogen Mustard and Triethylene Melanine
- 64) Pappenheim, H., Virch. Arch. 159 (1900) 40
Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zueinander
- 65) Petrides, P., Ergeb. inn. Med. u. Kinderheilkd. NF (1953) 195
Die pathogenetische Bedeutung der Allergie für Blut- und Knochenmarkschäden
- 66) Piney, A., Beder, A., Handbuch d. ges. Hämatol. 4, 2 (1963) 130
Akute und subakute Myelosis
- 67) Reimann, P., Ardozan, G., Ulagay, I., Acta Hepato-Splenogica 78 (1953) 1340
Untersuchungen über die Genese des Syndroms der Hypersplenie bei portalem Hochdruck
- 68) Reissmann, K., Med. Welt 12 (1938) 16
Chronisch-agranulozytäre Myelopathie als Folge splenopathischer Knochenmarkhemmung

- 69) Rohr, K., Med. Welt (1938) I, 96
Zum Ausschwemmungsmechanismus der Blutzellen aus dem Knochenmark
- 70) Rohr, K., Stuttgart, Georg Thieme (1949)
Das menschliche Knochenmark
- 71) Rohr, K., Georg Thieme, Stuttgart (1960)
Das menschliche Knochenmark
- 72) Sachs, H., Noeske, K., Sandritter, W.,
Med. Welt 18 (1967) 1625
Chloramphenicol-Panmyelopathie im Kindesalter
- 73) Schousboue, J., Acta Med. Scand. (Stockh.) 103
(1940) 123
Two cases of splenic controll of cell emission from bone marrow
- 74) Schulten, H., Handbuch d. ges. Hämatol. 4, 2
(1963) 275
Knochenmarkinsuffizienz
- 75) Schulten, H., Lehrbuch d. klin. Hämatol.,
Georg Thieme, Stuttgart (1953) 277
- 76) Schultz, Krüger, Ergeb. inn. Med. 56 (1938) 56
Monozytenleukämie
- 77) Schulze, E., Franke, R., Koch, E., Dtsch. Arch.
klin. Med. 199 (1952) 369
Über myeloische Metaplasie als klinisches Syndrom
- 78) Scott, J. L., Cartwright, G. E., Wintrobe, M. M.,
Medicine 38 (1959) 119, Acquired aplastic anemia
- 79) Staehelin, R., Münch. Med. Wschr. (1938) 1419
Über Agranulozytose und Panmyelophthie
- 80) Stodtmeister, R., Büchmann, P., Ergeb. inn. Med.
60 (1941) 367
Die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer Anämie und akuten Leukämien
- 81) Stodtmeister, R., Thom, H. J., Schweiz. Med. Wschr.
89 (1959) 1068
Lokal begrenzte Knochenmarkschädigung nach ionisierender Bestrahlung
- 82) Stodtmeister, R., Thom, H. J., Strahlentherapie
109 (1959) 575
Unterschiedliche Blutbildveränderung nach Ganzkörperbestrahlung und regionalen Leilörper-Bestrahlungen
- 83) Storti, E., Mauri, C., Handbuch der ges. Hämatol.
4, 2 (1963) 147
Die chronischen Myelosen

- 84) Straub, P., W., Frick, P. G., Schweiz. Med. Wschr.
95 (1965) 1250
Prognose und Therapie der chron., idiopathischen
und toxischen Panzytopenie
- 85) Töppner, R., Zschr. exper. Med. 109 (1941) 369
Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark.
Experimentelle Untersuchungen an der Ratte
- 86) Tomsí, F., Candova, J., Fol. Hämatol. (Lpz.) 74
(1957) 197
Splenogene thrombopenische Purpura bei Lympho-
granulom
- 87) Trautwein, H., Glatkowski, H., Beitr. klin. Tuberk.
115 (1956) 246
Der Einfluß des Thiosemicarbazons und des Isoniazids
auf das Blutbild
- 88) Vanotti, A., Helvet. Med. Acta (1949) 338
Anémies hypoplastiques par splénomégalie
- 89) Weicker, B., Med. Welt 15 (1961) 857
Zur Klinik und Pathologie der Hypersplenie bei
chronischen entzündlichen Splenomegalien
- 90) Weinreich, J., Fol. Hämatol. NF. 5 (1961) 372
Das postoperative Verhalten der Thrombozytenzahl
nach Splenektomie und seine möglichen Ursachen
- 91) Weatherall, D. J., Galton, D. A. G., Kay, H. E. M.,
Brit. Med. J. 1 (8 Mai 1969) 638
Busulphan and Bone Marrow Depression
- 92) Wiese, O., Tuberkulosearzt 7 (1953) 597
Purpura Thrombopenica bei INH-Medikation
- 93) Wintrobe, M., Clinical Hematology (1962) 549

Lebenslauf

Am 11. Juni 1938 wurde ich als Sohn des Steuerberaters Paul Lorenz und seiner Ehefrau Johanna Lorenz, geb. König, in Berlin geboren.

Ab 1946 besuchte ich zuerst die Grundschule in Kleinmachnow und später die Oberschule in Berlin-Zehlendorf, wo ich im Frühjahr 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Ich entschloß mich zunächst, die Offizierslaufbahn im Bundesgrenzschutz einzuschlagen. Am 31.1.1962 beendete ich diese Tätigkeit auf eigenen Wunsch, nachdem ich kurz zuvor zum Leutnant befördert worden war.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Nach regelrechtem Ablauf des Studiums legte ich am 5.4.1968 an der Freien Universität Berlin die ärztliche Prüfung mit dem Urteil - gut - ab.

Nach meiner Tätigkeit als Medizinalassistent an chirurgischen, internistischen, gynäkologischen und orthopädischen Abteilungen in Berliner Krankenhäusern erlangte ich am 2.1.1970 meine Approbation.

Ich entschloß mich für die Ausbildung zum Facharzt für Orthopädie. Nach einem Jahr chirurgischer Tätigkeit als Stationsarzt am Evangelischen Hubertus-Krankenhaus in Schlachtensee arbeite ich jetzt als Assistent auf der orthopädischen Abteilung des Immanuel-Krankenhauses in Berlin-Wannsee.

Paul Lorenz

